





**PROCEDE DE PREPARATION DE NOUVEAUX AGENTS
CARCINOSTATIQUES ET MEDICAMENTS AINSI OBTENUS****Publication number:** FR2366020 (A1)**Publication date:** 1978-04-28**Inventor(s):****Applicant(s):** NOWICKY WASSILI [AT]**Classification:****- international:**

A61K31/675; A61K45/00; A61P35/00; C07D451/00;
C07D453/00; C07D455/00; C07D457/00; C07F9/24; C07F9/36;
C07F9/44; C07F9/564; C07F9/576; C07F9/6512; C07F9/6521;
C07F9/6539; C07F9/6558; C07F9/6561; A61K31/675;
A61K45/00; A61P35/00; C07D451/00; C07D453/00;
C07D455/00; C07D457/00; C07F9/00; (IPC1-7): A61K45/06;
C07F9/02

- European: C07F9/24; C07F9/36; C07F9/44**Application number:** FR19770019877 19770628**Priority number(s):** AT19760004728 19760628**Also published as:** JP63183540 (A) JP53041415 (A) DK283377 (A) AT377988 (B)**Abstract of FR 2366020 (A1)**

L'invention concerne un procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcaloïde, qui peut éventuellement avoir une activité carcinostatique, avec un autre agent carcinostatique, de préférence du groupe des agents alkylants, des antimétabolites et des antibiotiques ainsi que d'autres substances organiques azotées, et on transforme éventuellement le produit obtenu en un sel utilisable en pharmacie, exception faite des bases choisies parmi le thiophosphorotri(N-sanguinarinol)éthylamide, le thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-herbérinol-éthylamide ainsi que des dérivés N,N',N"-triéthylénethiophosphoramides des alcaloïdes du grand chéldoine à système condensé d'isoquinoléine.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



Europäisches
Patentamt
European Patent
Office
Office européen
des brevets

Description of FR2366020

Print

Copy

Contact Us

Close

Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cent® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

The present invention relates to a process for the preparation of new agents carcinostatic.

The new compounds according to the invention can also be used like mutagen and, finally, agents of fight against the parasites.

The thiophosphoric derivatives of acid of some alcalotdes in the form of the free bases are déjà known. As examples of these known derivatives, one can quote the thiophosphorodi- (éthylèneimido) - N-berbéroéthylamide, thetri one (N-sanguinarinol) - éthylamide, as well as the thiophosphoramides derived from the total alcalotdes of the systems condense diisoquinoléine great celandine.

All these compounds have a cytostatic activity; they have the niter disadvantage however that water soluble with much difficulty and that they thus owe Stre dissolved in organic solvents for the pharmacological use. One can quote like particularly suitable for their dissolution a solvent mixture of 1,5 part of water, 1,5 part of polyethyleneglycol of molecular weight 400 and 2 parts of diméthylsulfoxyde.

In addition to the fact that the use of water like solvent, in particular for the preparation of injectable solutions, always must enters preferred to the use of organic solvents for the same application, one noted recently that the diméthylsulfoxyde, enparticuller, are not adapted for the use with pharmaceutical ends, because it develops toxic activities. It appeared in a surprising way that one can easily transform the above mentioned active substances into a water soluble form without they losing their cytostatic activity or that there are undesirable secondary actions, when one transforms them into their salts of compatible acids for the pharmaceutical use.

The applicant moreover discovered that practically all the alcalotdes combine with the usual agents carcinostatic, for example agents alkylants, antimétabolites, etc, to give definite substances which present a higher therapeutic activity and a toxicity notably lower than the starting substances.

▲ top

The invention thus has as an aim a process for the preparation of new agents carcinostatic, characterized in that one makes react a alcalose, which can possibly have to him-m8me a carcinostatic activity, with another agent carcinostatic, preferably of the group of the agents alkylants, antimétabolites and antibiotics, as well as other nitrogenized organic substances, and one transforms possibly the product obtained into a salt usable in pharmacy, except for thiophosphoroti (N-sanguinarinol) - éthylamide bases, of the thiophosphoro-di- (éthylèneimido) - N-bleached on grass rinol-éthylamide bases as well as derivatives NR, NR " - triéthylénethiophosphoramides bases of the alcaloses with systems condense isoquinoline of the great celandine.

Like particularly suitable components alcaloses, one can quote the following: coptisine, stylopine, berbérine, protopine, Al, spartein, corysamine, chéldimérine oxyanguinarine, sanguinarine, dihydroxyanguinarine, chéldonine, homochéldonine, méthoxychéldonine, chéldérythrine, chéldutine, vinblastine, colchicine, colchicéine, désacétyl N-méthyl-colchicine.

One can quote in particular like agents carcinostatic for the reaction according to the invention the following compounds
EMI2.1

EMI3.1
sorting (S-chloroéthyl) amine, cyclophosphamides, triamcicnone, chlorambucil, busulfan,

EMI3.2
nitomine, mannitol-sorting (S-chloroéthyl) amine, améthoptérine, 6-mercaptapurine, 5-fluorouracile, cytosine arabinoside, vincleucoblastine, vincristine, podophyllin, actinomycine C, actinomycine D, mithramycine, mitomycine, adriamycine, bléomycine, asparaginase, ibenzméthyne,
EMI4.1

EMI4.2

<Tb> C11, CHC1C11, - NR (C11, C11, C1 <SEP> N+NI1, <SEP> NR <SEP> llyf <SEP> ; <SEP> F

<Tb> <SEP> No

<Tb> <SEP> (xxIU,

<Tb> Hss <SEP> and <SEP> < <SEP> CH3 <SEP> ' <SEP> in <SEP> which-R <SEP> = <SEP> R <SEP> or

<SEP> CH3

<Tb> <SEP> (xxiv)

<Tb> <SEP> R

<Tb>

The invention also relates to a process for the repair of new phosphorated derivatives of alkalotides of general formula

EMI4.3

in which R, R and R representing each one independently an atom of hydrogen or a méthoxy group, or R and R or R and R together taken also represent a méthylénedioxy group; R4 and R5, taken together with the carbon atoms to which they are bound, form a benzo group or naptho, possibly completely or partially hydrogenated, which can in its turn being substituted by hydroxy groups, méthoxy or méthylénedioxy

R7 accounts for H or O, or the same cyclic system bound by a chain -CH2-CO-CH2-; R6 is a group CH3 and connections 1, 2 and/or 7, 8 can be double linkings; or R6 and R7 taken together with the nitrogen and carbon atoms on which they are dependent form a core pyrido or quinolo, possibly partially hydrogenated, which can be substituted in its turn by remainders méthoxy, oxo, methyl or méthylénedioxy, the connection CN in position 1, 2 being able between absent and R and R5 to represent hydrogen atoms; R8 + R9 and R11 + R12 represent a remainder -CH2-CH2-3 and, when Y = S, X = NR and p = 2 R2 represents a group -CH2-CH2-, -CH2-CH2-O-CH2-CH2- or

EMI5.1

; when Y = S, X = NR, N = 2,

EMI5.2

<Tb> R2 <SEP> represent <SEP> -CH2-CH2-, <SEP>, <SEP> there <SEP>, <SEP> (-C <SEP> H <SEP>)

<Tb> <SEP> /N \

<Tb> Me <SEP> NR <SEP> 2 <SEP> S <SEP> 2'

<Tb> '-NCOOC2H5, <SEP> NCOOC2H2 (O) <SEP>; <SEP> when <SEP> Y <SEP> = <SEP> S, <SEP> X <SEP> = <SEP> O,

<SEP> 0,

<Tb> <SEP> 0

<Tb> N <SEP> = <SEP> L, <SEP> R <SEP> is <SEP> < <SEP> O-1P, -NR <SEP>; <SEP> when <SEP> Y

<SEP> = <SEP> O, <SEP> X <SEP> = <SEP> NR, <SEP> N <SEP> = <SEP> 1, <SEP> R3 <SEP> is

<Tb> -CO <SEP> <SEP>; <SEP> when <SEP> Y <SEP> = <SEP> O, <SEP> X <SEP> = <SEP> NR, <SEP> N

<SEP> = <SEP> 2, <SEP> R2 <SEP> is <SEP>; <SEP> and, <SEP> when

<Tb> <SEP> CH3

<Tb>

Y = O, X = O, N = 1, R8 and R9 represent each one a group -CH2-CH2-Cl, R11 is hydrogen and R10 + R12 represent a group -CH2-CH2- or -CH2-CH2-CH2-, when Y = S, X = NR, p = 1, R is a group -CH2-CH2-à the exception of their one (N-sanguinarinol) -éthylamide bases, of the thiophosphoro-di (éthylénemido) -N-berbérinol-éthylamide bases and of derived the NR, NR " - triéthyléthiophosphoramido bases of the alkaloses with condensed systems isosquinoline of the great celandine, but also of their salts with acids acceptable for the pharmaceutical use, the aforementioned process being characterized in what when one makes react the alkalotide of general formula

EMI6.1

in which the R1 substituents in R7 are such as above definite or one of its salts, with a compound of general formula

EMI6.2

in which X, Y, p and the R8 substituents in R12 are such as above, and possibly definite, one transforms the product

of reaction into his salt.

Salification can be carried out with practically any nontoxic acid for the pharmaceutical use which is itself quite water soluble and gives sufficiently water soluble salts for economic reasons, one uses the hydrochloric acid preferably, with formation of corresponding hydrochlorates.

New salts of thiophosphoramides' alkaloidesobtenus according to the invention are not distinguished from the corresponding bases by their cytostatic and, consequently, pharmacological activity; one can however proportion them more easily and in a more exact way because of their solubility in much better water and one none the awkward side effects ascribable to organic solvents necessarily used until now observe.

Among salts of alkalotides formula (II), one can also quote salts, in particular hydrochlorate, berbérine, sanguinarine, and finally salts of alkaloids of the great celandine.

One implements the process according to the invention by reaction of salts of alkalotidesavec the agent cytostatic, advantageously with high temperature in a solvent or mixes solvent; but one can also make react the alkalotide initially bases with the thiophosphoramido, the product of reaction then which can be transformed into salt. Reaction of composed of the alkalotide with the cytostatique one with the desired acid is carried out advantageously in an organic solvent; after salification, salt corresponding precipitates, or one can extract it in the aqueous solution by agitation with water or an aqueous acid in the aqueous solution.

The following examples illustrate the invention without however limiting the range of it.

EXAMPLE 1

One dissolves 160 Mg (0,453 millimole) of chélidonine or 2-methyl-3'-hydroxy-7,8,6', 7' - (a)-méthylénedioxy-1,2,3,4,3', 4' - hexahydro (naptho-1', 2', 3,4-isquinoline) (F. 1350C) and 120 Mg (0,534 millimole) of thiophosphoramido in 65 ml of benzene and one makes boil the mixture during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. One fades the mixture obtained by the activated carbon and one eliminates solvent. One carefully washes to 11 ether the residue dried to eliminate the not processed starting products. One obtains 500 Mg of thiophosphoro-tri (N-chélidoninol) - éthylamide in the form of a yellow crystalline substance. Output 17,86% in weight (gar report/ratio with the theory); F. 121-1230C.

(3 moles of chélidonine + 1 mole of thiophosphoramido)

Ultimate analysis:

Calculated for C66H75NO18PS: C 60,82, 5,79 NR 6,44 P 2,37 S 2,45 Z

Found: C 61,14, 61,32. 5,76, 5,77 NR 5,94, 5,83 S 2,39, 1,89%

P 2,40, 2,29%

EXAMPLE 2

One dissolves 950 Mg (2,6 millimoles) of chélérythrine and 120 Mg (0,634 millimole) of thiophosphoramidate in 50 ml of chloroform and one makes boil the mixture during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. One fades the mixture obtained by the activated carbon and one eliminates solvent. One washes S with ether igneusement the residue c/g to eliminate the substances from departure not having reacted. One obtains 300 Mg of thiophosphorotri- (N-chélérythrinol) - éthyramidate in the form of a brown solid. Output 28,04 Z in weight of the theory)

3 moles of chélérythrine + 1 mole of thiophosphoramidate

Ultimate analysis:

Calculated for C₆₉H₉NO₁₅PS: C 64,48, R 5,40, NR 6,54, P 2,41, S 2,49 Z Found: C 64,92, 65,17, 5,37, 5,35 NR 6,22, 5,69 P 2,37, 2,49 Z

S 2,35, 2,10 Z

F. 65-750C Found after recrystallization in ether: C 62,69, 5,37 NR 6,95

F. 75-790C (3.1).

EXAMPLE 3

One makes boil during 2. 50 Mg (0,15 millimole) of coptisine and gO Mg (0,48 millimole) of thiophosphoramidate in 70 ml of anhydrous dioxane in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. One fades the mixture obtained by the activated carbon and one eliminates solvent under 10 mmHg.

One washes with ether and with chloroform the dried residue and one obtain 27 Mg of thiophosphoro-di- (éthylèneimido) - N-berbéroléthylamide in the form of a yellow crystalline substance blanchâtre. Output 22,5% of the theory.

Ultimate analysis

Calculated for C₂₅H₂₇N₆O₅PS: C 57,02, 5,16 NR 10,64 P 5,88 S 6,08%

Found: C 56,98, 5,11 NR 10,37 P 5,64 S 6,00%

EXAMPLE 4

One makes boil during 2. 300 Mg (0,709 millimole) of L-sparteine and 105 Mg (0,555 millimole) of thiophosphoramidate in 21 ml of benzene in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. Solvent is eliminated.

One carefully washes with ether the residue dried to eliminate the substances from departure not having reacted. One obtains 20 Mg of a yellow resin. Output 4,94X in weight of the theory.

1 mole of L-sparteine + 2 moles of thiophosphoramidate

Ultimate analysis

Found C to 40,89, 6,51 NR 9,99 S 9,66 Z

EXAMPLE 5

One makes boil during 2. 300 Mg (0,709 millimole) of L-sparteine and 50Q Mg (1,791 millimole) of NR, N-(a) (2-chloroéthyl) -, O-propylénephosphorodiamidate in 65 ml of chloroform in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. One fades the mixture obtained by the activated carbon and solvent is eliminated. One carefully washes with ether the dried residue, to eliminate the substances from departure not having reacted. One obtains 280 Mg of a white solid. Output 35% in weight of the theory.

1 mole of L-sparteine + 2 moles of NR, N-(a) (2-chloro-éthyl) -, O-propylénephosphorodiamidate

Ultimate analysis Found: C 38,29, 38,24, 7,01, 7,01 NR 8,76, 8,74 P 8,41, 8,52%

Soluble product in methanol, F. 37 0C.

EXAMPLE 6

One dissolves 1 G of total alkaloids of Chélidonium maius (molecular weight average 353,67) and 1 G of NR, N-(a) (2-chloroéthyl) -, O-propylénephosphorodiamidate in 50 ml of chloroform and one makes boil during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. One fades by the activated carbon the product obtained and one eliminates solvent. One carefully washes with ether the residue dried to eliminate the products from departure not having reacted. One obtains 300 clearly Mg of brown solid end product.

Output 15% in weight; F. 60-65 C, 156-1600C.

(1) 1 mole of alcalotides total of Chélidonium maius + 1 mole of NR, N-(a) (2-chloroéthyl) -, O-propylene phosphorodiamidate

Ultimate analysis:

Calculated: NR 6,64 P 4,89 C1 11,20%

Found: C 48,70, 48,46; H 5,34, 3,58; NR 5,71, 5,74; P 3,95, C1 19,06 7.

EXAMPLE 7

One carries out the reaction of manner similar to example 6 with 2500 Mg (7,15 millimoles) of sanguinarine (F. 267 C) and 3230 Mg (11,57 millimoles) of NR, N-(a) (2-chloroéthyl) -, O-propylénephosphorodiamidate.

One obtains 1090 Mg of brown solid end product.

Output 33,74 7. in weight; F. 274-276 C.

(1-1) 1 mole of sanguinarine + 1 mole of NR, N-(a) (2-chloroéthyl) -, O-propylénephosphorodiamidate

Ultimate analysis

Calculated for C₂₇H₃₂N₃O₈PC₁₂: C 51,60 R 5,13 NR 6,69 P 4,93 C1 11,29%

Found: C 50,1, 50,3, 5,10, 5,12 NR 6,51, 6,47 P 4,81, 4,72%

C1 14,2, 13,8%

EXAMPLE 8

One carries out the reaction of manner similar to example 6 with 2580 Mg (7,30 millimoles) of chélidonine and 1550 Mg (5,55 millimoles) of NR N-(a) (f-chloroéthyl) -, O-propylénephosphorodiamidate.

One obtains 2300 Mg of yellowish crystalline end product.

Output: 55,69 Z in weight; F. 270-274 C.

(1-1) 1 mole of chélidonine + 1 mole of NR, N-(a) (S-chloro éthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate

Ultimate analysis:

Calculated for C₆₇H₇₄N₅O₁₈PCl₂: C 49,85, 5,88 NR 6,45 P 4,76 Cl 10,90 Z

Found: C 50,72, 50,21, 5,31, 5,24 NR 5,41, 5,37 P 3,81, 3,67 Z

Cl 7,20, 7,35 Z

EXAMPLE 9

One carries out the reaction of manner similar to example 6 with 500 Mg (1,415 millimole) from protopine and

491,66 Mg (1,762 millimole) of NR, N-(a) (S-chloroéthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate

One obtains 610 Mg of yellowish crystalline end product.

Output 61,513%; F. 239-240 C.

(2-1) 2 moles of protopine + 1 mole of NR, N-(a) (S-chloro éthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate

Ultimate analysis

Calculated for C₄₇H₅₅N 013PCl₂: C 55,24, 5,81 NR 5,48 P 3,03 Cl 6,93 Z

Found: C 56,14, 55,89 K 5,25, 5,22 NR 4,85, 4,69 P 2,98, 2,95 Z

Cl 9,10, 8,21 70

EXAMPLE 10

One carries out the reaction of manner similar to example 6 with 650 Mg (1,779 millimole) from chélérythrine and

491,6 Mg (1,762 millimole) of NR, N-(a) (S-chloroéthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate.

One obtains 520 Mg of a brown solid. Output 45,547% in weight; F. 185-190 C.

(1-1) 1 mole of chélérythrine + 1 mole of NR, N-(a) (S chloroéthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate

Ultimate analysis

Calculated for C₂₈R₃₆N₃O₈PCl₂: C 52,18, 5,63 NR 6,51 P 4,80 Cl 11,0%

Found: C 50,98, 51,67, 5,24, 5,31 NR 6,06, 6,22 P 4,95 Cl 13,10%

EXAMPLE 11

One carries out the reaction of manner similar to example 6 with 700 Mg (1,895 millimole) from Al and 566,6 Mg

(2,03 millimoles) of NR, N-(a) (S-chloroéthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate.

One obtains 650 Mg of yellowish crystalline end product.

Output 51,31 Z in weight; F. 155-160°C.

(2-1) 2 moles of Al + 1 mole of NR, N-(a) (S chloroéthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate

Ultimate analysis

Calculated for C₄₉H₆₃N₄O₁₃PCl₂: C 57,81, 6,23 NR 5,50 P 3,04 Cl 6,96%

Found: C 58,25, 54,84, 6,27, 6,16 NR 5,40, 5,62 P 2,53, 2,51%

Cl 7,41, 5,26%

EXAMPLE 12

One makes react 50 Mg (0,156 millimole) from coptisine and 150 Mg (0,537 millimole) of NR, N-(a) (S-chloroéthyl) -, O-propylènephosphoro- diamidate.

One obtains 23 Mg of a white crystalline end product.

Output 11,5 Z in weight.

(2-1) 2 moles of coptisine + 1 mole of NR, N-(a) (S-chloro éthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate

Ultimate analysis

Calculated for C₄₅H₇₅N₄PCl₂11: C 58,76 R 4,93 NR 6,09 P 3,36 Cl 7,70%

Found: C 58,52, 4,79 NR 6,00 P 3,11 Cl 7,98%

EXAMPLE 13

One dissolves 70 Mg (0,175 millimole) of colchicine and 45 Mg (0,237 millimole) of thiophosphoramidate in 20 ml of chloroform and one makes boil the mixture during 2 H in a ballon provided with a cooling agent with backward flow.

One fades with the activated carbon the mixture obtained and one eliminates solvent.

One carefully washes with ether the residue dried to eliminate the substances from departure not having reacted.

One obtains 5,2 Mg of thiophosphoro-(a) (ethylene imido) - N-colchicinoléthylamide in the form of a yellowish solid.

Output 45,217 Z in weight of the theory.

(1-1) 1 mole of colchicine + 1 mole of thiophosphoramidate

Ultimate analysis

Calculated for C₂₈H₃₇N₄O₆PS: C 57,13, 6,33 NR 9,51 P 5,26 S 5,44 Z

Found: C 57,23, 57,14, 6,38, 6,31 NR 9,59 9,48 P 6,00, 5,70 Z

S 6,01, 5,69%

EXAMPLE 14

One dissolves 60 Mg (0,15 millimole) of colchicine and 150 Mg (0,54 millimole) of NR, N-(a) (S-chloroéthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate in 25 ml of chloroform and one makes boil the mixture during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. One fades with the activated carbon the mixture obtained and one eliminates solvent. One carefully washes with ether the residue dried to eliminate the substances from departure not having reacted. DNN obtains 90 Mg of a white crystalline end product. Output 42,86 NR. in weight; soluble fraction in ether; F. 39-41 C.

(1-1) 1 mole of colchicine + 1 mole of NR, N-(a) (S-chloro éthyl) -, O-propylènephosphorodiamidate

Ultimate analysis

Calculated for C₂₉H₄₂N₃PCl₂O₉: C 51,32, 6,23 NR 6,19 P 4,59 Cl 10,44%

Find: C 51,10, 6,20 NR 6,14 P 4,09 Cl 11,36%

EXAMPLE 15

One dissolves 400 sulphate Mg of L-sparteine in 25 ml dleau distillee and one makes boil the mixture during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. One carefully washes the residue dried by ether and chloroform.

One obtains 1300 Mg of a white crystalline end product.

Output 93% in weight of the theory; F.y 2400C (decomposition). The spectrum IR is represented in figures 1 (2,5-8,0 p) and 2 (5,0-16,0) of the additional drawing

Ultimate analysis

Found: C 19,85, 4,34 NR 11,43%

Soluble fraction in soluble CHCl₃ Fraction in CHCl₃ and in H₂O 3

C 55,04 69,71

H 8,15 9,85

NR 11,72 10,86

F. 275 C

EXAMPLE 16

One makes react 700 total alkaloid Mg (molecular weight 353,67) from Chélidonium maius and 250 Mg of 5-fluorouracile in the form of the salt of sorting (hydroxyméthyl) - aminométhane.

One obtains 190 Mg of a brown crystalline end product gilded.

Output 20% in weight of the theory.

Ultimate analysis

Found: C 29,24, 2,51 NR 12,87 Z

F. 185-220 C.

EXAMPLE 17

One makes react 700 hydrochlorate Mg of chélidonine and 250 Mg of 5-fluorouracile in the form of the salt of sorting (hydroxyméthyl) - aminométhane.

One obtains 250 Mg of a yellowish crystalline end product.

Output 26,3 Z of the theory)

Ultimate analysis

Found: C 37,99, 3,31 NR 8,01 Z

Soluble fraction in CHCl₃: C 56,04, 4,78 NR 3,18 Z

F. 118-119 C.

EXAMPLE 18

One makes react 500 Mg of protopine and 250 Mg of 5-fluorouracile in the form of the salt of sorting (hydroxyméthyl) - aminométhane.

One obtains 480 Mg of a white crystalline end product.

Output 64.7. in weight of the theory.

Ultimate analysis

Find: C 35,57, 2,88 NR 11,04%

Soluble in CHCl₃: C 59,11, 4,98 NR 4,38%

F. 195-197 C.

EXAMPLE 19

One makes react 100 Mg of désacétyl-N-méthylcolchicine and 250 Mg of 5-fluorouracile in the form of the salt of sorting (hydroxyméthyl) - amino methane.

One obtains 340 Mg of a pink crystalline end product.

Output: 97 Z in weight of the theory.

Ultimate analysis

Found: C 21,25, 2,02 NR 11,60 Z

F. 2750C.

EXAMPLE 20

One dissolves 750 Mg of 5-fluorouracile in the form of the salt of sorting (hydroxyméthyl) - hydrochlorate aminométhane and 1650 Mg of sanguinarine in 25 ml of distilled water and one make boil the mixture during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. The mixture of reaction is evaporated and one carefully washes the residue dried with ether and chloroform.

One obtains 850 Mg of a gray crystalline product which one treats by water. One obtains
A) by evaporation of the chloroformic solution, one composes giving the following analysis

C 62,77, 4,48 NR 3,58% - F. 107 C

B) by evaporation of the aqueous solution a compound giving the following analysis

C 32,64, 5,58 NR 13,4% - F. 1350C; 2300C.

C) an insoluble residue in chloroform and water giving the following analysis

C 36,23. 5,33 NR 11,33 Z

EXAMPLE 21

One dissolves 750 Mg of 5-fluorouracil in the form of the salt of sorting (hydroxyméthyl) - aminométhane and 1750 Mg of chéleri-thrine in 25 ml of distilled water and one make boil the mixture during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. One carefully washes the residue dried with ether and chloroform.

One obtains 1400 Mg of a dark crystalline product, which one treats by water. The following fractions are obtained

A) soluble product in chloroform

Ultimate analysis: found: C 67,1. 4,74 NR 4,02 Z F. 1800C

B) water soluble product Analyze-elementary: found: C 37,41. 6,54 NR 14,83 Z

EXAMPLE 22

One dissolves 750 Mg of 5-fluorouracil in the form of the salt of sorting (hydroxyméthyl) - hydrochlorate aminométhane and 1800 Mg of berbérine in 35 ml of distilled water and one make boil the mixture during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow. One carefully washes the residue dried by ether and chloroform then by water.

It obtains the following fractions

A) water soluble product:

Ultimate analysis: found: C 36,77. 6,68 NR 10,78 Z F. 116-118 C

B) Insoluble product

Ultimate analysis: found: C 53,81. 4,87 NR 3,16% F. 198-2000C

C) soluble product in chloroform and water:

Ultimate analysis: found: C 36,03. 6,48 NR 11,85 Z

D) soluble product only in chloroform

Ultimate analysis: found: C 48,53. 7,7 NR 7,4 Z F. 125-127 C

EXAMPLES 23 to 33

In these examples, one proceeds as described above one indicates in what follows the reagents and solvent. The proportions relate to the reports/ratios in which the compounds reacted, according to the ultimate analysis.

23

190 aconitine Mg and 45 Mg of triéthylènéthiophosphoramide "Thiotepa ") in 20 ml of chloroform.

2:1 cristaux blancs, F. 197-200 C

Ultimate analysis:

found: C 60,30. 7,22 NR 4,38 P 2,09 S 2,16 Z

yellow 1:1 crystals, F. 210-2110C

Ultimate analysis:

found: C 57,54. 7,12 NR 6,71 P 3,6 S 3,73 Z

needles, F. 190-192 C

Ultimate analysis:

found: C 54,83. 6,98 NR 8,74%

24

130 Mg of brucine and 45 Mg of Thiotepa in 11 ml of chloroform.

3:1 F 245-2460C

Ultimate analysis

found: C 47,98. 6,57 NR 9,08 P 2,2 S 2,23%

white crystals, F. 231-233 C

Ultimate analysis

found: C 50,17. 5,54 NR 8,44 P 2,85 Z

colourless crystals, F. 240-243 C

Ultimate analysis:

found: C 48,22. 5,33 NR 7,91 P 3,25%

25

150 cinchonin Mg and 45 Mg of Thiotepa in 12 ml of chloroform.

F. 240-258 C

Ultimate analysis

found: C 55,01. 6,85 NR 16,28 P 9,03 S 9,47

F. 45-46 C

Ultimate analysis

found: C 45,73 R 6,64 NR 19,21 P 12,73% 26

320 narcotin Mg and 45 Mg of Thiotepa in 10 ml of chloroform.

1:1 F. 225-2260C

Ultimate analysis:

Found: C 55,34. 5,69 NR 9,52 P 4,98 S 5,29% 27

180 Mg of veratrine and 45 Mg of Thiotepa in 9 ml of chloroform 1:1 F. 116-120 C

Ultimate analysis: found: C 57,02. 7,91 NR 6,98 P 3,8 S 4,0%

F. 108-120 C

Ultimate analysis found: C 56,72 K 7,50 NR 5,79 P 3,25%

F. 104-1060C

Ultimate analysis finds: C 53,40. 6,82 NR 5,41 P 2,65% 28

200 pilocarpine hydrochlorate Mg and 50 Mg of méthotrexate of Na, or N {p < [(2,4-diamino-6-ptéridinyl) - methyl] - méthylamino > benzoyle} - glutamate, in 7,5 ml of water. Reaction at the ambient temperature.

Ultimate analysis found: C 53,61, 6,76 NR 12,28 Z; F. 175-1800C,
C 52,22, 6,70 NR 12,22%; F. 147-157 C, soluble in chloroform,
C 48,72, 6,41 NR 10,49 Z; F. 189-1970C, water soluble
C 50,77, 6,24 NR 10,56%; F. 147-167 C, soluble in ether.

29

700 Mg of curine and 500 Mg of Endoxan in 15 ml of chloroform.

1:2 Analyzes elementary found: C 53,06, 6,20 NR 7,06 P 5,3 Cl 11,67%; F. 268-2700C.

30

360 narcotin Mg and 500 Mg of Endoxan in 9 ml of chloroform.

Ultimate analysis: found: C 47,50, 5,67 NR 6,86 P 5,96 Cl 14,51 Z; F. 143 C, soluble
in found chloroform: C 46,02, 5,52 NR 7,14 P 6,11 Cl 16,02%; F. 780C, soluble in
ether.

31

100 hydrochlorate Mg of chélidonine and 50 Mg of méthotrexate in 7 ml of water. One makes boil during 3 H and
one separates the precipitate by filtration.

Ultimate analysis found: C 59,86 K 5,16 NR 5,13%; F. 260-265 C.

32

60 Mg of protopine and 45 Mg of Thiotepa in 12 ml of chloroform. Output 36 Mg = 34,3% of the theory.

Ultimate analysis found: C 44,72, 6,30 NR 17,77 P 14,04 S 12,71; F. 45-470C 33
50 Al Mg and 45 Mg of Thiotepa in 9 ml of chloroform. Output 32 Mg = 33,7% of the theory.

Ultimate analysis found: C 45,22, 6,36 NR 17,42%; F. 85-86 C,
C 57,11, 6,28 NR 10,69 Z; F. 115-1180C, needles.

EXAMPLE 34

One dissolves 80 Mg (0,22 millimole) from chélidonine and 40 Mg (0,12 millimole) of Dipinum, or 1,4-(a) [NR, N
(diethylene) - phosphoramido] - piperazine, in 12 ml of chloroform and one makes boil the mixture during 2 H in a
balloon provided with a cooling agent with backward flow. One fades with the activated carbon the mixture obtained
and one carefully washes the residue by l'éther to eliminate the substances from departure not having reacted.

One obtains 30 Mg of end product.

Ultimate analysis:

Calculated for C92H108N10P2O26: C 60,32, 5,94 NR 7,64 P 3,38%

Found: C 61,11, 5,92 NR 7,18 P 3,29 Z.

EXAMPLE 35

One carries out the reaction of manner similar to example 1 with 80 Mg (0,22 minimoles of chéiérithrine and 40 Mg
(0,12 millimole) of
Dipinum. One obtains 32 Mg of end product.

Ultimate analysis

Calculated for C96H100N10P2O22: C 63,78, 5,57 NR 7,74 P 3,42%

Found: C 62,15, 5,12 NR 7,08 P 3,02%

EXAMPLE 36

One carries out the reaction of manner similar to example 34 with 80 Mg (0,23 millimole) from sanguinarine and 40
Mg (0,12 millimole) of
Dipinum. One obtains 36 Mg of end product.

Ultimate analysis:

Calculated for C92R84N10P2O22: C 63,37, 4,85 NR 8,03 P 3,55%

Found: C 63,34 R 4,81 NR 8,10 P 3,21 Z

EXAMPLE 37

One carries out the reaction of manner similar to example 34 with 120 Mg (0,34 millimole) of total alkaloids of
Chélidonium majus L (weight molecular-means 353) and 40 Mg (0,12 millimole) of Dipinum. One obtains 27 Mg of
end product.

Ultimate analysis:

Calculated: NR 69,33 P 30,66%

Found: NR 67,03 P 28,92%

EXAMPLE 38

One dissolves 120 Mg (0,32 millimole) of chélidonine and 70 Mg (0,18 millimole) of Thiodipinum in 12 ml of
chloroform and one makes boil the mixture during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow.

One fades with the activated carbon the mixture obtained and one eliminates solvent.

One carefully washes with ether the residue dried to eliminate the substances from departure not having reacted.

One obtains 36 Mg of end product.

Ultimate analysis

Calculated for C92H108N10P2S2O24: C 59,28, 5,84 NR 7,51 P 3,32 S 3,44%

Found: C 59,02, 5,79 NR 7,27 P 3,03 S 3,01 Z

EXAMPLE 39

One carries out the reaction of manner similar to example 5 with 120 Mg (0,33 millimole) from chéiérithrine and 70

Mg (0,18 millimole) of
Thiodipinum. One obtains 49 Mg of end product.

Ultimate analysis:
Calculated for C₉₆H₁₀₀N₁₀P₂S₂O₂₀: C 62,66. 5,47 NR 7,61 P 3,36 S 3,48%
Found: C 61,87. 5,12 NR 7,36 P 3,04 S 3,17%
EXAMPLE 40

One carries out the reaction of manner similar to example 5 with 120 Mg (0,34 millimole) from sanguinarine and 70 Mg (0,18 millimole) of
Thiodipinum. One obtains 31 Mg of end product.

Ultimate analysis:
Calculated for C₉₂H₈₄N₁₀P₂S₂O₂₀: C 62,22 R 4,76 NR 7,88 P 3,48 S 3,61%
Found: C 62,02. 4,71 NR 7,80 P 3,37 S 3,52%
EXAMPLE 41

One carries out the reaction of manner similar 9 example 5 with 160 Mg (0,45 millimole) of alcalotides total of
Chelidonium majus L (average molecular weight 353) and 70 Mg of Thiodipinum. One obtains 25 Mg of end product

Ultimate analysis
Calculated: NR 52,62 P 23,27 S 24,09%
Found: NR 50,16 P 20,97 S 21,99%
EXAMPLE 42

One dissolves 120 Mg (0,32 millimole) of chélidonine and 96 Mg (0,41 millimole) of Benzétéphum in 12 ml of
chloroform and one makes boil during 2 H in a balloon provided with a cooling agent with backward flow; One fades
with the activated carbon the product obtained and one eliminates solvent. One carefully washes the residue dried
by Itêther to eliminate the substances from departure not having reacted.

One obtains 37 Mg of end product.

Ultimate analysis:
Calculated for C₅₁H₅₆N₅P₀₁₃: C 62,63. 5,77 NR 7,16 P 3,16 Z
Found: C 62,12. 5,69 NR 6,98 P 2,97%
EXAMPLE 43

One carries out the reaction of manner similar to example 9 with 120 Mg (0,33 mole) from chéleriyrthrine and 96 Mg
(0,41 millimole) of Benzé- téphum.

One obtains 42 Mg of end product.

Ultimate analysis:
Calculated for C₅₃H₅₂N₅P₀₁₁: C 65,89. 5,42 NR 7,24 P 3,20%
Found: C 64,71. 5,09 NR 6,92 P 2,96%
EXAMPLE 44

One carries out the similar reaction of manner has example 9 with 120 Mg (0,34 34 millimole). from sanguinarine
and 96 Mg (0,41 millimole) of
Benzétéphum.

One obtains 49 Mg final of-product.

Ultimate analysis
Calculated for C₅₁H₇₄N₅P₀₁₁: C 63,53. 7,73 NR 7,26 P 3,21%
Found: C 62,17. 7,07 NR 7,01. P 2,99 Z
EXAMPLE 45

One carries out the reaction of manner similar to example 9 with 170 Mg (0,48 millimole) of total alkaloids of
Chelidonium majus - L (average molecular weight 3533 and 96 Mg (0,41 millimole) of Benzétéphum.

One obtains 21 Mg of end product.

Ultimate analysis
Calculated: NR 69,33% P 30,66%
Found: NR 67,49% P 28,87%
EXAMPLE 46

One dissolves 40 Mg (0,107 millimole) of chélidonine and 20 Mg (0,086 millimole) of triamciquone (1,2,4-
triaziridinobenzoquinone) in 12 ml of chloroform and one makes boil during 2 H in a balloon provided with a cooling
agent with backward flow. One fades with the activated carbon the product obtained and one eliminates solvent. One
carefully washes with ether the residue dried to eliminate the substances from departure not having reacted.

One obtains 18 Mg of end product.

Ultimate analysis
Calculated for C₇₂R₇₆N₆O₂₀: C 64,27%. 5,69 Z NR 6,24%
Found: C 64,20 Z H 5,65% NR 6,10 Z

One can also carry out the reaction with other solvents, for example the benzene.

EXAMPLE 47

One carries out the reaction as to example 15 with 40 Mg (0,114 millimole) from chéleriyrthrine and 20 Mg (0,086
millimole) of Triamcichon.

Onobtient 16 Mg of end product.

Ultimate analysis
Calculated for C₅₇H₇₀N₆O₁₇: C = 67,86%; H = 5,31%; N = 6,33%

Found: C = 67,12%; H = 5,12%; NR = 5,98%.

EXAMPLE 48

One carries out the reaction of manner similar to example 15 with 40 Mg (0,114 millimole) from sanguinarine and 20 Mg (0,086 millimole) of Triamcliclon. One obtains 17 Mg of end product.

Ultimate analysis:

Calculated for C72H58N6O17: C = 67,59%; H = 4,56%; NR = 6,56%

Found: C = 67,10%; H = 4,49%; NR = 5,47%.

EXAMPLE 49

One carries out the reaction of manner similar to example 35 with 40 Mg (0,113 millimole) of alcanotdes total of great celandine (average molecular weight: 353) and 20 Mg (0,086 millimole) of Triamcliclon. One obtains 18 Mg of end product.

Ultimate analysis: NR (%)

Calculated: 6,51

Found: 6,12

EXAMPLE 50.150 narceine C23H27NO8 Mg

35 Mg of Thiotepa C6H12N3PS

12 ml of chloroform.

Ultimate analysis

Calculated for 3 moles of C23H27NO8,3 R20 + 1 mole of C6H12N3PS = C75H111N6O33PS

C = 53,37%; H = 6,62%; NR = 4,97%; P = 1,83%; S = 1,89%

Found: C = 53,7 Z; H = 5,70%; NR = 4,00%; P = 2,35%; S = 2,7%

C = 53,31%; H = 6,60%; NR = 4,81%; P = 1,57%

C = 57,39%; H = 4,88%; NR = 3,38%; P = 3,49%.

EXAMPLE 51.250 pilocarpine C11H16N2O2 Mg

45 Mg of Thiotepa C6H12N3PS

10 ml of chloroform

Ultimate analysis:

Calculated for 3 moles of C11H16N2O2 + 1 mole of C6H12N3PS = C39N60N9O6PS

C = 57,55%; H = 7,43%; NR = 15,48%; P = 3,80%; S = 3,93%

Found: C = 57,48%; H = 7,39%; NR = 15,12%; P = 3,74%; S = 3,5%

C = 55,86%; H = 7,50%; NR = 13,35%; P = 1,54%.

EXAMPLE 52 180 Mg hydrobromide C17H22BrNO4 scopolamine

45 Mg of Thiotepa C6H12N2PS

12 ml of chloroform.

Ultimate analysis:

Found: C = 37,26%; H = 5,05%; NR = 5,81%; P = 3,15%

EXAMPLE 53 9 Mg (0,036 millimole) of ellipticine 15 Mg (0,079 millimole) of Thiotepa

One carries out the reaction of manner similar to example 1; one uses chloroform as organic solvent.

Ultimate analysis

Found: C = 70,21%; H = 5,67%; NR = 13,64%.

EXAMPLE 54 7 Mg (0,021 millimole) of stylopine 15 Mg (0,079 millimole) of Thiotepa.

One carries out the reaction of manner similar to example 1 by using chloroform like organic solvent. A yellowish white product is obtained.

Ultimate analysis:

Found: C = 56,17%; H = 5,52%; NR = 10,98%

EXAMPLE 55 7 Mg (0,006 millimole) of chélidimérine 15 Mg (0,079 millimole) of Thiotepa,

One carries out the reaction of manner similar to example 1 by using chloroform like organic solvent.

Ultimate analysis:

Found: C = 66,18%; H = 4,54%; N = 6,83%.

EXAMPLE 56

One makes boil 200 Mg (1,029 millimole) from caffeine and 45 Mg (0,237 millimole) of thiophosphorotriéthylèneimide during 4 hours in 7 ml of chloroform. One fades with the activated carbon the mixture obtained and one evaporates solvent. One washes with lithium the residue and one obtains 190 Mg of thiophosphorotriéthylèneimide (N-caféinéthylamide) in the form of a white product. F.110-112 C; 215-216 C; caffeine ratio/thiophosphorotriéthylèneimide = 3: 1.

Ultimate analysis:

Calculated for C30H42N15PSO6: C = 46,68%; H = 5,48%; NR = 27,22%; P = 4,01%

S = 4,15%

Found: C = 47,37%; H = 5,44%; NR = 27,25%; P = 4,02%

S = 4,15%.

EXAMPLE 57

One makes boil 100 Mg (0,164 millimole) from réserpine and 90 Mg (0,475 millimole) of thiophosphorotriéthylèneimide during 2 hours

In 5 ml of chloroform. One fades the mixture obtained by the activated carbon and one evaporates solvent. One washes with ether the residue and one recrystallizes it in benzene. F. 110-120 C.

Report/ratio réserpine/thiophosphorotriéthylèneimide 2: 1 ; F. 110-120 C.

C72H92N7PSO18

Ultimate analysis: Calculated: C = 61,4g%; H = 6,59%; NR = 6,97%; P = 2,2%; ; S = 2,27%.

Found: C = 59,89%; H = 6,62%; NR = 6,82%; P = 2,21%; S = 2,26%.

EXAMPLE 58

One makes boil 14 Mg (0,041 millimole) from coptisine (F.300) and 45 Mg (0,237 millimole) of thiophosphorotriéthylèneimide during 2 hours in 5 ml of benzene. One fades the mixture obtained by the activated carbon and one evaporates solvent.

One washes the residue with ether and one obtains 12 Mg of thiophosphorobis (éthylèneimido) - N-coptisiéthylamide, in the form of a brown product, F. 44-45 C.

Report/ratio coptisine/thiophosphoroéthylèneimide 1: 1.

C25H27N4PSO5

Ultimate analysis:

Calculated: C = 57,02%; K = 5,16%; NR = 10,64%; P = 5,88%; S = 6,08%.

Found: C = 55,94%; H = 5,12%; NR = 11,10%; P = 5,89%; S = 6,10%.

EXAMPLE 59

One lets put back for 2 months a mixture of 200 hydrochlorate Mg of chélidonine and 1 ml of POCl₃ and one recrystallizes promised it final in itéthanol. F.115-120 C.

Ultimate analysis:

Found: C = 29-75%; H = 4,41%; NR = 1,69%.

EXAMPLE 60

One lets put back for 2 months a mixture of 100 hydrochlorate Mg of chélidonine and 1 ml of PSCI₃. F. 60-62 C.

Ultimate analysis

Found: C = 18,12%; H = 4,24%; NR = 1,01%.

One makes react compounds of alcanoidesqui can possibly have themselves a carcinostatic activity, with other agents carcinostatic or other nitrogenized organic substances and one transforms the product obtained into a salt usable in pharmacy.

One will quote as examples of alcalotdes: alkaloids of the series of the bisbenzylisoquinoléine, alkaloids of the series of the aporphine-benzylisoquinoléine, alkaloids of the series of the iboga, alkaloids of the series of indol-indolin, alkaloses of the series of the trobolone, alkaloids of the series of isoquinoline, alcaloses of the series of indol-isoquinoline, alkaloids of the series of indol, alkaloids of the series of quinoline-indolizidine, alkaloids of the series of pyrrolone, alcaloses of the series of the pyrrolizidine, alcaloses of the series of acridine, alkaloids of the series of the phénantroindolizidine, alcaloses of the series of imidazol, alca parcelled out series of the quinoilzidine, alkaloids of the series of the quinazone, alkaloids of the series of the benzazépine, alkaloids of the series of the stéroSdes, diaminoamides aliphatic and other alkaloids.

EXAMPLE 61

One dissolves 20 sulphate Mg of vincalécoblastine (sulphate of vinblastine) and 45 Mg of thiophosphoramide (Thiotepa) in 7 ml of chloroform and one makes boil the mixture during 2 hours in a balloon provided with a cooling agent with backward flow; the still hot mixture is filtered and one lets rest until chloroform is completely evaporated. One washes; oigneusement the residue dried by ether then by benzene and then again by ether. One dissolves the residue in 1 ml of chloroform and one precipitates crystals by adding ether drop by drop. One separates the crystals by filtration and one carefully washes them with benzene and ether.

One obtains 12 Mg of a white crystalline end product.

Output: 18,48% in weight. F. 245-250 C. Colouring and decomposition at 320-3300 C;

Ultimate analysis

Found: C = 55,11%; H = 6,51Z; NR = 8,76%; P = 2,74%.

Calculated for C52H74N7O14PS2

C = 55,8%; H = 6,66%; NR = 8,76; ; P = 2,76%.

One makes react 1 mole of vincalécoblastine with N mole of thiophosphoramide (N = 1,2,3,4). One recrystallizes in benzene, F. 155-156 C,

Analyse C = 58,36; H = 6,62; NR = 7,37%.

EXAMPLE 62

One dissolves 70 Mg of curine and 45 Mg of thiophosphoramide in 12 ml of chloroform and one makes boil the mixture during 2 hours in a balloon provided with a cooling agent with backward flow.

One fades then the mixture by the activated carbon, one filters hot and one eliminates solvent. One carefully washes the residue dried by ether to eliminate Thiotepa not having reacted. After decantation of ether, one dissolves the residue in benzene and one recrystallizes it.

One obtains 22 Mg of thiophosphorobis- (N-curine) - éthylamide in the form of a crystallized substance white jaunâtre.

Output: 19,13% in weight.

F. 165-172 C.

Ultimate analysis:

Soluble in Found benzene: C = 68,96%; H = 6,34%; NR = 6,27%; P = 1,79%; S = 1,63%

Calculated for C₁₁₄H₁₂₆N₉O₁₈PS

C = 69,36%; H = 6,38%; NR = 6,38%; P = 1,57%; S = 1,62%.

Soluble in chloroform; F. 220-231 C; 265-270 C

Found: C = 64,28%; H = 6,16%; NR = 6,77%; P = 2,39%; S = 2,41%; S = 2,42%;

Cl = 1,30%.

Soluble in ether; F. 255-262 C

Found: C = 56,22%; H = 6,31%; NR = 10,63%.

Soluble in methanol and alcohol; F. 256-260C

Found: C = 56,59%; H = 5,77%; NR = 7,48%; P = 3,39%.

Insoluble; F. 260-2750C

Found: C = 57,27%; H = 5,83%; NR = 7,74%

Soluble in alcohol

Found: C = 54,07%; H = 5,54%; NR = 6,91%; P = 3,47Z; S = 3,36%; S = 3,35%

Cl=1,73%.

It is understood that the invention is not limited to the preferred modes of realization described above as illustration and that the expert can make there various modifications and various changes without however drawing aside it from the framework and the spirit of the invention.



Europäisches
Patentamt
European Patent
Office
Office européen
des brevets

Claims of FR2366020

Print

Copy

Contact Us

Close

Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet® Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

REVENRDIACTIIONR S

1. Process for the preparation of new agents carcinostatic, characterized in that L7 one makes react an alkaloid, which can possibly have a carcinostatic activity, with another agent carcinostatic, preferably of the group of the agents alkylants, the antimétabolites and antibiotics as well as other nitrogenized organic substances, and one transforms possibly the product obtained into a salt usable in pharmacy, except the bases chosen among the thiophosphorotri (N-sanguinarinol) éthylamide, the thiophosphorobis (éthylèneimido) - N-herbérinol-éthylamide as well as derivatives NR, NR " - triéthylène thiophosphoramides of alkaloids of the great celandine has system condensed dtisoquinoline 2. Procédé according to claim 1, characterized in that l'alkaloïde used is selected among the coptisine, the stylopine, the berbérine, the protopine, Al, spartein, the corysamine, the chéldimérine, the oxyanguinarine, the sanguinarine, the dihydroxysanguinarine, the chéldonine, the thomo-chéldonine, the méthoxychéldonine, the chélléthyne, the chéllutine, the vinblastine, the colchicine, the colchicéine, and désacétyl-NR-methyl-colchicine.

3. Proceeded according to the claim 1 or 2, characterized in that one uses like another agent carcinostatic one of the following compounds

EMI26.1

EMI27.1
sorting (S-chloroéthyl) amine, cyclophosphamides, triamcicon, chlorambucil, busulfan,

EMI27.2

nitomine, mannitol-sorting (P-chloroéthyl) amine, améthoptérine, 6-mercaptopurine, 5-fluorouracile, cytosine arabinoside, vincalécublastine, vincristine, podophyllin, actinomycine C, actinomycine D, mitramycine, mitomycine C, adriamycine, bléomycine, asparaginase, - ibenzméthycine,

EMI28.1

in which R is a hydrogen atom or a group CH3.

Process according to any of the preceding claims for the preparation of new phosphorated derivatives of alcalotides answering the general formula

EMI28.2

in which R1, R2 and R3 represent each one independently a hydrogen atom or a méthoxy group, or R1 and R2 or R2 and R3 taken together can also represent a méthylénédioxy group; R and R5 taken together with the carbon atoms on which they are dependent form a benzo group or naphto possibly, completely or partially hydrogenated which can in its turn being substituted by hydroxy groups, méthoxy or methylene dioxy, R7 is a hydrogen atom well one an identical cyclic system bound by a chain CH2-CO-CH2, R6 is a methyl group and connections 1, 2 and/or 7, 8 can be double linkings; or R6 and R7 taken together with the nitrogen and carbon atoms on which they are dependent form a cyclic system benzoou naphto, possibly partially hydro constrained which can in its different turn substituted by remainders méthoxy, oxo, methyl or méthylénédioxy, the connection CN in position 1, 2 being able to miss and R4 and R5 represent hydrogen; R8 + R9 and R11 + R12 represent a remainder - CH2-CH2- and, when Y = S, X = N and p = 2, R2 are a group - CH2-CH2-, - CH2-CH2-O-CH2-CH2- or - CH2-CH2-N-CH2-CH2

CH3; when Y = S, X = NR, n=2, R23 represents a group

EMI29.1

EMI29.2

EMI29.3

when Y = S, X = O, N = 1, R is a group

EMI29.4

when Y = O, X = NR, N = 1,

R is a group

EMI29.5

; when Y = O, X = NR, N = 2, R2 is a group

EMI29.6

and when Y = O, X = O, N = 1, R8 and R9 represent each one a remainder - CH2-CH2-Cl, R11 is an atom of hydrogen and R + 12 represent a group - CH2-CH2- or - CH2-CH2-CH2-; when Y = S, X = NR, p = 1, R3 = -CH2-CH2-, except for the bases of the thiophosphorotri (N-sanguinarinol) éthylamide, the thiophosphorobis (éthylèneimido) - N-berbérinol-éthylamide as well as derivatives NR, NR " - triéthylénethiophosphoramides, of the alcaloses with system condensed Isoquinoline of the great celandine, like their salts of acids usable in pharmacy, the aforementioned process being characterized in that one makes react the parcelled out alca of general formula

EMI30.1

in which the R1 substituents in R7 are such as above definite, or one of its salts, with a compound of general formula

EMI30.2

in which X, Y, p and the R8 substituents with R are such as above definite, and one transforms possibly the product of reaction into a salt.

5. New chemical compounds, characterized in that they are prepared by the process according to any of claims 1 to 4.

6. New drugs, useful in particular like agents carcinostatic, characterized in that they consist of made up according to claim 5 and their salts usable in pharmacy.

7. Therapeutic compositions, characterized in that they contain like active ingredient at least a drug according to claim 6.

8. Dosage forms of administration of the compositions according to claim 7.

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

⑫

N° 77 19877

⑤④ Procédé de préparation de nouveaux agents carcinostatiques et médicaments ainsi obtenus.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 45/06; C 07 F 9/02.

⑤② Date de dépôt 28 juin 1977, à 16 h 10 mn.

⑤③ ⑤② ⑤① Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Autriche le 28 juin 1976, n. A 4.728/76
au nom du demandeur.*

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. - «Listes» n. 17 du 28-4-1978.

⑦① Déposant : NOWICKY Wassili, résidant en Autriche.

⑦② Invention de :

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne un procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques.

Les nouveaux composés selon l'invention peuvent également être utilisés comme mutagènes et, enfin, comme agents de lutte contre les parasites.

Les dérivés d'acide thiophosphoriques de certains alcaloïdes sous forme des bases libres sont déjà connus. A titre d'exemples de ces dérivés connus, on peut citer le thiophosphorodi-(éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide, le thiophosphoro-tri-(N-sanguinarinol)-éthylamide, ainsi que les thiophosphoramides dérivés des alcaloïdes totaux des systèmes condensés d'isoquinoléine du grand chélidoïne.

Tous ces composés possèdent une activité cytostatique ; ils ont cependant l'inconvénient de n'être que très difficilement solubles dans l'eau et qu'ils doivent donc être dissous dans des solvants organiques pour l'utilisation pharmacologique. On peut citer comme particulièrement approprié pour leur dissolution un mélange solvant de 1,5 partie d'eau, 1,5 partie de polyéthylèneglycol de poids moléculaire 400 et 2 parties de diméthylsulfoxyde.

Outre le fait que l'utilisation de l'eau comme solvant, en particulier pour la préparation de solutions injectables, doit toujours être préférée à l'utilisation de solvants organiques pour la même application, on a constaté récemment que le diméthylsulfoxyde, en particulier, n'est pas approprié pour l'utilisation à des fins pharmaceutiques, car il développe des activités toxiques. Il est apparu de façon surprenante que l'on peut facilement transformer les substances actives précitées en une forme soluble dans l'eau sans qu'elles perdent leur activité cytostatique ou qu'il se produise des actions secondaires indésirables, lorsqu'on les transforme en leurs sels d'acides compatibles pour l'utilisation pharmaceutique.

La demanderesse a en outre découvert que pratiquement tous les alcaloïdes se combinent avec les agents carcinostatiques habituels, par exemple agents alkylants, antimétabolites, etc., pour donner des substances définies qui présentent une activité thérapeutique plus élevée et une toxicité notablement plus faible que les substances de départ.

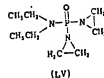
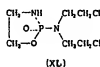
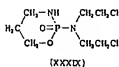
L'invention a donc pour objet un procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcaloïde, qui peut éventuellement avoir lui-même une activité carcinostatique, avec un autre agent carcinostatique, de préférence du groupe des

agents alkylants, antimétabolites et antibiotiques, ainsi que d'autres substances organiques azotées, et on transforme éventuellement le produit obtenu en un sel utilisable en pharmacie, à l'exception du thiophosphorotri-
 5 rinol-éthylamide base, du thiophosphoro-di-(éthylèneimido)-N-herbérinol-éthylamide base ainsi que des dérivés N,N',N''-triéthylèthiophosphoramides bases des alcaloïdes à systèmes condensés d'isoquinoléine du grand chélidoine.

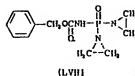
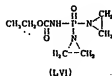
Comme composants alcaloïdes particulièrement appropriés, on peut citer les suivants : coptisine, stylopine, berbérine, protopine, allo-
 10 kryptopine, spartéine, corysamine, chélidimérine, oxysanguinarine, sanguinarine, dihydroxysanguinarine, chélidonine, homochélidonine, méthoxychélidonine, chélérythrine, chélilutine, vinblastine, colchicine, cholchicine, désacétyl-N-méthyl-colchicine.

On peut citer en particulier comme agents carcinostatiques pour la réaction selon l'invention les composés suivants :

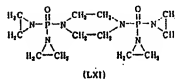
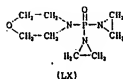
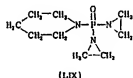
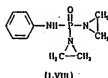
15



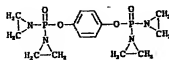
20



25



5

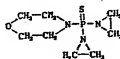


(LXII)

10

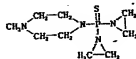


(LXIII)



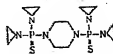
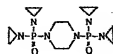
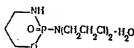
(LXIV)

15



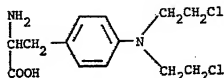
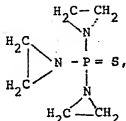
(LXV)

20

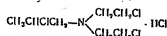
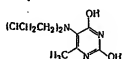
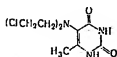
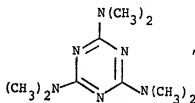
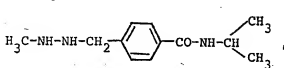


tris(β -chloroethyl)amine, cyclophosphamides, triamcinolone, chlorambucil,
busulfan,

30

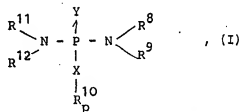
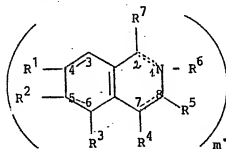


nitrofur, mannitol-tris(β -chloroethyl)amine, amethoptérine, 6-mercaptopurine,
5-fluorouracil, cytosine-araboside, vincalureoblastine, vincristine,
podophylline, actinomycin C, actinomycin D, mithramycin, mitomycin,
adriamycin, bleomycin, asparaginase, ibanzamethine,





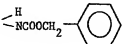

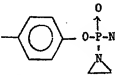




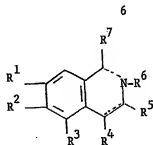
CH₃ dans laquelle R = H ou CH₃

L'invention concerne également un procédé pour la préparation de nouveaux dérivés phosphorés d'alcaloïdes de formule générale :



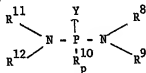
dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, ou bien R^1 et R^2 ou R^2 et R^3 pris ensemble représentent également un groupe méthylènedioxy ; R^4 et R^5 , pris ensemble avec

- les atomes de carbone auxquels ils sont liés, forment un groupe benzo ou naphtho, éventuellement totalement ou partiellement hydrogéné, qui peut à son tour être substitué par des groupes hydroxy, méthoxy ou méthylénedioxy ; R^7 représente H ou O, ou bien le même système cyclique lié par une chaîne
- 5 $-CH_2-CO-CH_2-$; R^6 est un groupe CH_3 et les liaisons 1, 2 et/ou 7, 8 peuvent être des liaisons doubles ; ou bien R^6 et R^7 pris ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés forment un noyau pyrido ou quinolo, éventuellement partiellement hydrogéné, qui peut être substitué à son tour par des restes méthoxy, oxo, méthyle ou méthylénedioxy, la liaison
- 10 C-N en position 1, 2 pouvant être absente et R^4 et R^5 représenter des atomes d'hydrogène ; $R^8 + R^9$ et $R^{11} + R^{12}$ représentent un reste $-CH_2-CH_2-$ et, lorsque $Y = S$, $X = N$ et $p = 2$, R^3 représente un groupe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$; lorsque $Y = S$, $X = N$, $n = 2$,
- 15 R^3 représente $-CH_2-CH_2-$, , , , $(-C_2H_5)_2$,
- ,  ou  ; lorsque $Y = S$, $X = O$,
- 20 $n = 1$, R^3 est  ; lorsque $Y = O$, $X = N$, $n = 1$, R^3 est
-  ; lorsque $Y = O$, $X = N$, $n = 2$, R^3 est  ; et, lorsque
- $Y = O$, $X = O$, $n = 1$, R^8 et R^9 représentent chacun un groupe $-CH_2-CH_2-Cl$, R^{11} est l'hydrogène et $R^{10} + R^{12}$ représentent un groupe $-CH_2-CH_2-$ ou
- 25 $-CH_2-CH_2-CH_2-$, lorsque $Y = S$, $X = N$, $p = 1$, R^3 est un groupe $-CH_2-CH_2-$ à l'exception du thiophosphoro-tri-(N-sanguinarinol)-éthylamide base, du thiophosphoro-di-(éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide base et des dérivés N,N',N"-triéthyléthiophosphoramido bases des alcaloïdes à systèmes condensés isoquinoléine du grand chéridoïne, mais aussi de leurs sels avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique, ledit procédé étant caractérisé en ce que lorsqu'on fait réagir l'alcaloïde de formule générale :



(II)

- 5 dans laquelle les substituants R^1 à R^7 sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels, avec un composé de formule générale :



- 10 dans laquelle X, Y, p et les substituants R^8 à R^{12} sont tels que définis ci-dessus, et éventuellement, on transforme le produit de réaction en son sel.

La salification peut être effectuée avec pratiquement n'importe quel acide non toxique pour l'usage pharmaceutique qui est lui-même bien soluble dans l'eau et donne des sels suffisamment solubles dans l'eau ; pour des raisons économiques, on utilise de préférence l'acide chlorhydrique, avec formation des chlorhydrates correspondants.

- Les nouveaux sels de thiophosphoramides d'alcaloïdes obtenus selon l'invention ne se distinguent pas des bases correspondantes par leur activité cytostatique et, par conséquent, pharmacologique ; on peut cependant les doser plus facilement et de manière plus exacte en raison de leur solubilité dans l'eau bien meilleure et l'on n'observe aucun des effets secondaires gênants attribuables aux solvants organiques nécessairement utilisés jusqu'à présent.

- 25 Parmi les sels d'alcaloïdes de formule (II), on peut également citer les sels, en particulier le chlorhydrate, de la berbérine, de la sanguinarine, et enfin les sels des alcaloïdes du grand chéridoïne.

- On met en oeuvre le procédé selon l'invention par réaction des sels d'alcaloïdes avec l'agent cytostatique, avantageusement à température élevée dans un solvant ou mélange solvant ; mais on peut aussi faire réagir d'abord l'alcaloïde base avec le thiophosphoramide, le produit de réaction pouvant ensuite être transformé en sel. La réaction du composé de l'alcaloïde

avec le cytostatique avec l'acide désiré s'effectue avantageusement dans un solvant organique ; après salification, le sel correspondant précipite, ou bien on peut l'extraire dans la solution aqueuse par agitation avec de l'eau ou un acide aqueux dans la solution aqueuse.

- 5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1

- On dissout 160 mg (0,453 millimole) de chélidonine ou 2-méthyl-3'-hydroxy-7,8,6',7'-bis-méthylènedioxy-1,2,3,4,3',4'-hexahydro-
10 (naphto-1',2',3,4-isoquinoléine) (F. 135°C) et 120 mg (0,534 millimole) de thiophosphoramide dans 65 ml de benzène et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on élimine le solvant. On lave
soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les produits de départ
15 non transformés. On obtient 500 mg de thiophosphoro-tri-(N-chélidoninol)-éthylamide sous forme d'une substance cristalline jaune. Rendement 17,86 % en poids (par rapport à la théorie) ; F. 121-123°C.

(3 moles de chélidonine + 1 mole de thiophosphoramide)

Analyse élémentaire :

- 20 Calculé pour $C_{66}H_{75}N_6O_{18}$ PS : C 60,82 H 5,79 N 6,44 P 2,37 S 2,45 %
Trouvé : C 61,14, 61,32 H 5,76, 5,77 N 5,94, 5,83 S 2,39, 1,89 %
P 2,40, 2,29 %

EXEMPLE 2

- On dissout 950 mg (2,6 millimoles) de chélérythrine
25 et 120 mg (0,634 millimole) de thiophosphoramide dans 50 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 300 mg de thiophosphoro-
30 tri-(N-chélérythrinol)-éthylamide sous forme d'un solide brun. Rendement 28,04 % en poids de la théorie)

3 moles de chélérythrine + 1 mole de thiophosphoramide

Analyse élémentaire :

- Calculé pour $C_{69}H_{69}N_6O_{15}$ PS : C 64,48 H 5,40 N 6,54 P 2,41 S 2,49 %
35 Trouvé : C 64,92, 65,17 H 5,37, 5,35 N 6,22, 5,69 P 2,37, 2,49 %
S 2,35, 2,10 %

F. 65-75°C

Trouvé après recristallisation dans l'éther : C 62,69 H 5,37 N 6,35 ;
F. 75-79°C (3.1).

EXEMPLE 3

- On fait bouillir pendant 2 h 50 mg (0,15 millimole) de
5 coptisine et 90 mg (0,48 millimole) de thiophosphoramide dans 70 ml de
dioxane anhydre dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore
le mélange obtenu par le charbon actif et on élimine le solvant sous 10 mmHg.
On lave à l'éther et au chloroforme le résidu séché et on obtient 27 mg de
thiophosphoro-di-(éthylèneimido)-N-berbérinoléthylamide sous forme d'une
10 substance cristalline jaune blanchâtre. Rendement 22,5 % de la théorie.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{25}H_{27}N_6O_5PS$: C 57,02 H 5,16 N 10,64 P 5,88 S 6,08 %
Trouvé : C 56,98 H 5,11 N 10,37 P 5,64 S 6,00 %

EXEMPLE 4

- On fait bouillir pendant 2 h 300 mg (0,709 millimole) de
15 L-spartéine et 105 mg (0,555 millimole) de thiophosphoramide dans 21 ml de
benzène dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On élimine le solvant.
On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances
de départ n'ayant pas réagi. On obtient 20 mg d'une résine jaune. Rendement 4,94%
20 en poids de la théorie.

1 mole de L-spartéine + 2 moles de thiophosphoramide

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 40,89 H 6,51 N 9,99 S 9,66 %

EXEMPLE 5

- On fait bouillir pendant 2 h 300 mg (0,709 millimole) de
25 L-spartéine et 500 mg (1,791 millimole) de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-
propylènephosphorodiamidate dans 65 ml de chloroforme dans un ballon muni
d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif
et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché,
30 pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 280 mg
d'un solide blanc. Rendement 35 % en poids de la théorie.

1 mole de L-spartéine + 2 moles de N,N-bis-(2-chloro-
éthyl)-N',O-propylènephosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

- 35 Trouvé : C 38,29, 38,24 H 7,01, 7,01 N 8,76, 8,74 P 8,41, 8,52 %

Produit soluble dans le méthanol, F. 37°C.

EXEMPLE 6

On dissout 1 g d'alcalofdes totaux de Chélidonium maius (poids moléculaire moyen 353,67) et 1 g de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylènéphosphorodiamidate dans 50 ml de chloroforme et on fait bouillir pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore par le charbon actif le produit obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les produits de départ n'ayant pas réagi. On obtient 300 mg de produit final solide brun clair. Rendement 15 % en poids ; F. 60-65°C, 156-160°C.

(1-1) 1 mole d'alcalofdes totaux de Chelidonium maius + 1 mole de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylène-phosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Calculé : N 6,64 P 4,89 Cl 11,20 %

15 Trouvé : C 48,70, 48,46 ; H 5,34, 5,38 ; N 5,71, 5,74 ; P 3,95, Cl 19,06 %

EXEMPLE 7

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 2500 mg (7,15 millimoles) de sanguinarine (F. 267°C) et 3230 mg (11,57 millimoles) de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylènéphosphorodiamidate.

20 On obtient 1090 mg de produit final solide brun. Rendement 33,74 % en poids ; F. 274-276°C.

(1-1) 1 mole de sanguinarine + 1 mole de N,N-bis-(2-chloroéthyl)-N',O-propylènéphosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

25 Calculé pour $C_{27}H_{32}N_6O_3P_2Cl_2$: C 51,60 H 5,13 N 6,69 P 4,93 Cl 11,29 %

Trouvé : C 50,1, 50,3 H 5,10, 5,12 N 6,51, 6,47 P 4,81, 4,72 %

Cl 14,2, 13,8 %

EXEMPLE 8

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 2580 mg (7,30 millimoles) de chélidonine et 1550 mg (5,55 millimoles) de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylènéphosphorodiamidate.

On obtient 2300 mg de produit final cristallin jaunâtre. Rendement : 55,69 % en poids ; F. 270-274°C.

(1-1) 1 mole de chélidonine + 1 mole de N,N-bis-(β-chloroéthyl)-N',O-propylènéphosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{67}H_{74}N_6O_3P_2Cl_2$: C 49,85 H 5,88 N 6,45 P 4,76 Cl 10,90 %

Trouvé : C 50,72, 50,21 H 5,31, 5,24 N 5,41, 5,37 P 3,81, 3,67 %

Cl 7,20, 7,35 %

EXEMPLE 9

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 500 mg (1,415 millimole) de protopine et 491,66 mg (1,762 millimole) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate.

5 On obtient 610 mg de produit final cristallin jaunâtre.

Rendement 61,513 % ; F. 239-240°C.

(2-1) 2 moles de protopine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

10 Calculé pour $C_{47}H_{55}N_4O_3PCl_2$: C 55,24 H 5,81 N 5,48 P 3,03 Cl 6,93 %
 Trouvé : C 56,14, 55,89 H 5,25, 5,22 N 4,85, 4,69 P 2,98, 2,95 %
 Cl 9,10, 8,21 %

EXEMPLE 10

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 650 mg (1,779 millimole) de chélérythrine et 491,6 mg (1,762 millimole) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate.

On obtient 520 mg d'un solide brun. Rendement 45,547 % en poids ; F. 185-190°C.

(1-1) 1 mole de chélérythrine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

20 Calculé pour $C_{28}H_{36}N_4O_3PCl_2$: C 52,18 H 5,63 N 6,51 P 4,80 Cl 11,0 %
 Trouvé : C 50,98, 51,67 H 5,24, 5,31 N 6,06, 6,22 P 4,95 Cl 13,10 %

EXEMPLE 11

25 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 700 mg (1,895 millimole) d'allokryptopine et 566,6 mg (2,03 millimoles) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate.

On obtient 650 mg de produit final cristallin jaunâtre. Rendement 51,31 % en poids ; F. 155-160°C.

(2-1) 2 moles d'allokryptopine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

30 Calculé pour $C_{49}H_{63}N_4O_3PCl_2$: C 57,81 H 6,23 N 5,50 P 3,04 Cl 6,96 %
 Trouvé : C 58,25, 54,84 H 6,27, 6,16 N 5,40, 5,62 P 2,53, 2,51 %
 35 Cl 7,41, 5,26 %

EXEMPLE 12

On fait réagir 50 mg (0,156 millimole) de coptisine et 150 mg (0,537 millimole) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènéphosphorodiamidate.

- 5 On obtient 23 mg d'un produit final cristallin blanc.
Rendement 11,5 % en poids.

(2-1) 2 moles de coptisine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènéphosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

- 10 Calculé pour $C_{45}H_{75}N_4PCl_2O_{11}$: C 58,76 H 4,93 N 6,09 P 3,36 Cl 7,70 %
Trouvé : C 58,52 H 4,79 N 6,00 P 3,11 Cl 7,98 %

EXEMPLE 13

- On dissout 70 mg (0,175 millimole) de colchicine et 45 mg (0,237 millimole) de thiophosphoramide dans 20 ml de chloroforme et on fait
15 bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux.
On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on élimine le solvant.
On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 5,2 mg de thiophosphoro-bis-(éthylène-imido)-N-colchicinoléthylamide sous forme d'un solide jaunâtre.

- 20 Rendement 4,5,217 % en poids de la théorie.

(1-1) 1 mole de colchicine + 1 mole de thiophosphoramide

Analyse élémentaire :

- Calculé pour $C_{28}H_{37}N_4O_6PS$: C 57,13 H 6,33 N 9,51 P 5,26 S 5,44 %
Trouvé : C 57,23, 57,14 H 6,38, 6,31 N 9,59, 9,48 P 6,00, 5,70 %
25 S 6,01, 5,69 %

EXEMPLE 14

- On dissout 60 mg (0,15 millimole) de colchicine et 150 mg (0,54 millimole) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènéphosphorodiamidate dans 25 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans
30 un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 90 mg d'un produit final cristallin blanc. Rendement 42,86 % en poids ; fraction soluble dans l'éther ; F. 39-41°C.

(1-1) 1 mole de colchicine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloro-éthyl)-N',O-propylènephosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{29}H_{42}N_3PCl_2O_9$: C 51,32 H 6,23 N 6,19 P 4,59 Cl 10,44 %
 5 Trouvé : C 51,10 H 6,20 N 6,14 P 4,09 Cl 11,36 %

EXEMPLE 15

On dissout 400 mg de sulfate de L-sparteïne dans 25 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On lave soigneusement le résidu séché par 10 l'éther et par le chloroforme.

On obtient 1300 mg d'un produit final cristallin blanc. Rendement 93 % en poids de la théorie ; F. \approx 240°C (décomposition). Le spectre IR est représenté dans les figures 1 (2,5-3,0 μ) et 2 (5,0-16,0 μ) du dessin annexé.

Analyse élémentaire :

15 Trouvé : C 19,85 H 4,34 N 11,43 %

Fraction soluble dans $CHCl_3$

Fraction soluble dans $CHCl_3$ et dans H_2O

C 55,04

69,71

H 8,15

9,85

20 N 11,72

10,86

F. 275°C

EXEMPLE 16

On fait réagir 700 mg d'alcaloïdes totaux (poids moléculaire 353,67) de Chélidonium maius et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du 25 sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

On obtient 190 mg d'un produit final cristallin brun doré. Rendement 20 % en poids de la théorie.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 29,24 H 2,51 N 12,87 %

30

F. 185-220°C.

EXEMPLE 17

On fait réagir 700 mg de chlorhydrate de chélidonine et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

35 On obtient 250 mg d'un produit final cristallin jaunâtre. Rendement 26,3 % de la théorie)

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 37,99 H 3,31 N 8,01 %

Fraction soluble dans CHCl_3 : C 56,04 H 4,78 N 3,18 %

F. 118-119°C.

5 EXEMPLE 18

On fait réagir 500 mg de protopine et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

On obtient 480 mg d'un produit final cristallin blanc.

Rendement 64 % en poids de la théorie.

10 Analyse élémentaire :

Trouvé : C 35,57 H 2,88 N 11,04 %

Soluble dans CHCl_3 : C 59,11 H 4,98 N 4,38 %

F. 195-197°C.

EXEMPLE 19

- 15 On fait réagir 100 mg de désacétyl-N-méthylcolchicine et 250 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane.

On obtient 340 mg d'un produit final cristallin rose.

Rendement : 97 % en poids de la théorie.

20 Analyse élémentaire :

Trouvé : C 21,25 H 2,02 N 11,60 %

F. 275°C.

EXEMPLE 20

- 25 On dissout 750 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane et 1650 mg de chlorhydrate de sanguinarine dans 25 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On évapore le mélange de réaction et on lave soigneusement le résidu séché à l'éther et au chloroforme.

- 30 On obtient 850 mg d'un produit cristallin gris que l'on traite par l'eau. On obtient :

A) par évaporation de la solution chloroformique, un composé donnant l'analyse suivante :

C 62,77 H 4,48 N 3,58 % - F. 107°C.

B) par évaporation de la solution aqueuse un composé donnant

- 35 l'analyse suivante :

C 32,64 H 5,58 N 13,4 % - F. 135°C; 230°C.

C) un résidu insoluble dans le chloroforme et dans l'eau donnant l'analyse suivante :

C 36,23 H 5,33 N 11,33 %

EXEMPLE 21

On dissout 750 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane et 1750 mg de chélérythrine dans 25 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On lave soigneusement le résidu séché à l'éther et au chloroforme.

On obtient 1400 mg d'un produit cristallin foncé, que l'on traite par l'eau. On obtient les fractions suivantes :

A) produit soluble dans le chloroforme :

10 Analyse élémentaire :

trouvé : C 67,1 H 4,74 N 4,02 % F. 180°C

B) produit soluble dans l'eau :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 37,41 H 6,54 N 14,83 %

15 EXEMPLE 22

On dissout 750 mg de 5-fluorouracile sous forme du sel de tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane et 1800 mg de chlorhydrate de berbérine dans 35 ml d'eau distillée et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther et le chloroforme puis par l'eau.

20 On obtient les fractions suivantes :

A) produit soluble dans l'eau :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 36,77 H 6,68 N 10,78 % F. 116-118°C

25 B) produit insoluble :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,81 H 4,87 N 3,16 % F. 198-200°C

C) produit soluble dans le chloroforme et dans l'eau :

Analyse élémentaire :

30 trouvé : C 36,03 H 6,48 N 11,85 %

D) produit soluble seulement dans le chloroforme :

Analyse élémentaire :

trouvé : C 48,53 H 7,7 N 7,4 % F. 125-127°C

EXEMPLES 23 à 33

35 Dans ces exemples, on procède comme décrit plus haut ; on indique dans ce qui suit les réactifs et le solvant. Les proportions concernent les rapports dans lesquels les composés ont réagi, d'après l'analyse élémentaire.

23

190 mg d'aconitine et 45 mg de triéthylèthiophosphoreamide
("Thiotepa") dans 20 ml de chloroforme.

2:1 cristaux blancs, F. 197-200°C

5 Analyse élémentaire :

trouvé : C 60,30 H 7,22 N 4,38 P 2,09 S 2,16 %

1:1 cristaux jaunes, F. 210-211°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 57,54 H 7,12 N 6,71 P 3,6 S 3,73 %

10 aiguilles, F. 190-192°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 54,83 H 6,98 N 8,74 %

24

130 mg de brucine et 45 mg de Thiotepa dans 11 ml de
15 chloroforme.

3:1 F 245-246°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 47,98 H 6,57 N 9,08 P 2,2 S 2,23 %

cristaux blancs, F. 231-233°C

20 Analyse élémentaire :

trouvé : C 50,17 H 5,54 N 8,44 P 2,85 %

cristaux incolores, F. 240-243°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 48,22 H 5,33 N 7,91 P 3,25 %

25 25

150 mg de cinchonine et 45 mg de Thiotepa dans 12 ml de
chloroforme.

F. 240-258°C

Analyse élémentaire :

30 trouvé : C 55,01 H 6,85 N 16,28 P 9,03 S 9,47

F. 45-46°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 45,73 H 6,64 N 19,21 P 12,73 %

26

320 mg de narcotine et 45 mg de Thiotépa dans 10 ml de chloroforme.

1:1 F. 225-226°C

5

Analyse élémentaire :

Trouvé : C 55,34 H 5,69 N 9,52 P 4,98 S 5,29 %

27

180 mg de vératrine et 45 mg de Thiotépa dans 9 ml de chloroforme.

10 1:1 F. 116-120°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 57,02 H 7,91 N 6,98 P 3,8 S 4,0 %

F. 108-120°C

Analyse élémentaire :

15 trouvé : C 56,72 H 7,50 N 5,79 P 3,25 %

F. 104-106°C

Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,40 H 6,82 N 5,41 P 2,65 %

28

20 trexate de Na, α N- $\{p-[(2,4\text{-diamino-6-ptéridinyl)-méthyl]-méthylamino\}$ -benzoyl}-glutamate, dans 7,5 ml d'eau. Réaction à la température ambiante.

Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,61 H 6,76 N 12,28 % ; F. 175-180°C,

25

C 52,22 H 6,70 N 12,22 % ; F. 147-157°C, soluble dans le chloroforme,

C 48,72 H 6,41 N 10,49 % ; F. 189-197°C, soluble dans l'eau,

C 50,77 H 6,24 N 10,56 % ; f. 147-167°C, soluble dans l'éther.

29

30 chloroforme.
700 mg de curine et 500 mg d'Endoxan dans 15 ml de

1:2 Analyse élémentaire :

trouvé : C 53,06 H 6,20 N 7,06 P 5,3 Cl 11,67 % ; F. 268-270°C.

30

35 chloroforme.
360 mg de narcotine et 500 mg d'Endoxan dans 9 ml de

Analyse élémentaire :

trouvé : C 47,50 H 5,67 N 6,86 P 5,96 Cl 14,51 % ; F. 143°C, soluble dans le chloroforme

trouvé : C 46,02 H 5,52 N 7,14 P 6,11 Cl 16,02 % ; F. 78°C, soluble dans l'éther.

31

- 100 mg de chlorhydrate de chélidonine et 50 mg de méthotrexate dans 7 ml d'eau. On fait bouillir pendant 3 h et on sépare le précipité par filtration.

Analyse élémentaire :

trouvé : C 59,86 H 5,16 N 5,13 % ; F. 260-265°C.

32

- 60 mg de protopine et 45 mg de Thiotepe dans 12 ml de chloroforme. Rendement 36 mg = 34,3 % de la théorie.

Analyse élémentaire :

trouvé : C 44,72 H 6,30 N 17,77 P 14,04 S 12,71 ; F. 45-47°C

33

- 50 mg d'allotryptopine et 45 mg de Thiotepe dans 9 ml de chloroforme. Rendement 32 mg = 33,7 % de la théorie.

Analyse élémentaire :

trouvé : C 45,22 H 6,36 N 17,42 % ; F. 85-86°C,
C 57,11 H 6,28 N 10,69 % ; F. 115-118°C, aiguilles.

20 EXEMPLE 34

On dissout 80 mg (0,22 millimole) de chélidonine et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum, ou 1,4-bis-[N,N-(diéthylène)-phosphoramido]-piperazine, dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on lave soigneusement le résidu par l'éther pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi.

On obtient 30 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{92}H_{108}N_{10}P_2O_{26}$: C 60,32 H 5,94 N 7,64 P 3,38 %

30 Trouvé : C 61,11 H 5,92 N 7,18 P 3,29 %

EXEMPLE 35

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1 avec 80 mg (0,22 millimoles de chélérythrine et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum. On obtient 32 mg de produit final.

35 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{96}H_{100}N_{10}P_2O_{22}$: C 63,78 H 5,57 N 7,74 P 3,42 %

Trouvé : C 62,15 H 5,12 N 7,08 P 3,02 %

EXEMPLE 36

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 34 avec 80 mg (0,23 millimole) de sanguinarine et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum. On obtient 36 mg de produit final.

5 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{92}H_{84}N_{10}P_2O_{22}$: C 63,37 H 4,85 N 8,03 P 3,55 %

Trouvé : C 63,34 H 4,81 N 8,10 P 3,21 %

EXEMPLE 37

- 10 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 34 avec 120 mg (0,34 millimole) d'alcaloïdes totaux de Chélidonium majus L (poids moléculaire moyen 353) et 40 mg (0,12 millimole) de Dipinum. On obtient 27 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé : N 69,33 P 30,66 %

- 15 Trouvé : N 67,03 P 28,92 %

EXEMPLE 38

- On dissout 120 mg (0,32 millimole) de chélidonine et 70 mg (0,18 millimole) de Thiodipinum dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux.
- 20 On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 36 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{92}H_{108}N_{10}P_2S_2O_{24}$: C 59,28 H 5,84 N 7,51 P 3,32 S 3,44 %

- 25 Trouvé : C 59,02 H 5,79 N 7,27 P 3,03 S 3,01 %

EXEMPLE 39

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 5 avec 120 mg (0,33 millimole) de chélérythrine et 70 mg (0,18 millimole) de Thiodipinum. On obtient 49 mg de produit final.

- 30 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{96}H_{100}N_{10}P_2S_2O_{20}$: C 62,66 H 5,47 N 7,61 P 3,36 S 3,48 %

Trouvé : C 61,87 H 5,12 N 7,36 P 3,04 S 3,17 %

EXEMPLE 40

- 35 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 5 avec 120 mg (0,34 millimole) de sanguinarine et 70 mg (0,18 millimole) de Thiodipinum. On obtient 31 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{92}H_{84}N_{10}P_2S_2O_{20}$: C 62,22 H 4,76 N 7,88 P 3,48 S 3,61 %

Trouvé : C 62,02 H 4,71 N 7,80 P 3,37 S 3,52 %

EXEMPLE 41

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 5 avec 160 mg (0,45 millimole) d'alcaloïdes totaux de *Chelidonium majus* L (poids moléculaire moyen 353) et 70 mg de Thiodipinum. On obtient 25 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé : N 52,62 P 23,27 S 24,09 %

Trouvé : N 50,16 P 20,97 S 21,99 %

EXEMPLE 42

On dissout 120 mg (0,32 millimole) de chélidonine et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétéphum dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le produit obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi.

On obtient 37 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{51}H_{56}N_5PO_{13}$: C 62,63 H 5,77 N 7,16 P 3,16 %

Trouvé : C 62,12 H 5,69 N 6,98 P 2,97 %

20 EXEMPLE 43

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 9 avec 120 mg (0,33 mole) de chélérythrine et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétéphum.

On obtient 42 mg de produit final.

25 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{53}H_{52}N_5PO_{11}$: C 65,89 H 5,42 N 7,24 P 3,20 %

Trouvé : C 64,71 H 5,09 N 6,92 P 2,96 %

EXEMPLE 44

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 9 avec 120 mg (0,34 millimole) de sanguinarine et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétéphum.

On obtient 49 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{51}H_{74}N_5PO_{11}$: C 63,53 H 7,73 N 7,26 P 3,21 %

35 Trouvé : C 62,17 H 7,07 N 7,01 P 2,99 %

EXEMPLE 45

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 9 avec 170 mg (0,48 millimole) d'alcaloïdes totaux de Chélidonium majus L (poids moléculaire moyen 353) et 96 mg (0,41 millimole) de Benzétéphum.

5 On obtient 21 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé : N 69,33 % P 30,66 %

Trouvé : N 67,49 % P 28,87 %

EXEMPLE 46

10 On dissout 40 mg (0,107 millimole) de chélidonine et 20 mg (0,086 millimole) de triamciquone (1,2,4-triaziridinobenzoquinone) dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore au charbon actif le produit obtenu et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu
15 séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi.

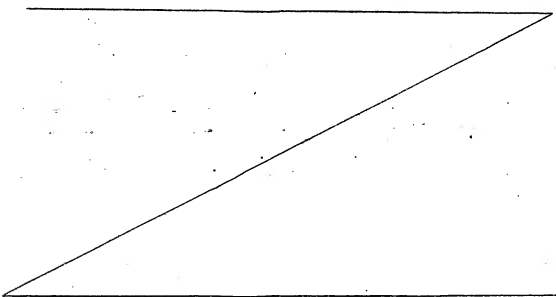
On obtient 18 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{22}H_{16}N_4O_2$: C 64,27 % H 5,69 % N 6,24 %

Trouvé : C 64,20 % H 5,65 % N 6,10 %

On peut aussi effectuer la réaction avec d'autres solvants, par exemple le benzène.



EXEMPLE 47

On effectue la réaction comme à l'exemple 15 avec 40 mg (0,114 millimole) de chélérythrine et 20 mg (0,086 millimole) de Triamcichon. On obtient 16 mg de produit final.

5 Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{75}H_{70}N_6O_{17}$: C = 67,86% ; H = 5,31% ; N = 6,33%

Trouvé : C = 67,12% ; H = 5,12% ; N = 5,98%.

EXEMPLE 48

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 15 avec 40 mg (0,114 millimole) de sanguinarine et 20 mg (0,086 millimole) de Triamcichon. On obtient 17 mg de produit final.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{72}H_{58}N_6O_{17}$: C = 67,59% ; H = 4,56% ; N = 6,56%

Trouvé : C = 67,10% ; H = 4,49% ; N = 5,47%.

15 EXEMPLE 49

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 35 avec 40 mg (0,113 millimole) d'alcanofides totaux de grand chélidoïne (poids moléculaire moyen : 353) et 20 mg (0,086 millimole) de Triamcichon. On obtient 18 mg de produit final.

20 Analyse élémentaire : N (%)

Calculé : 6,51

Trouvé : 6,12.

EXEMPLE 50

150 mg de narcéine $C_{23}H_{27}NO_8$

25 35 mg de Thiotepa $C_6H_{12}N_3PS$
12 ml de chloroforme.

Analyse élémentaire :

Calculé pour 3 moles de $C_{23}H_{27}NO_8 + 3 H_2O + 1$ mole de $C_6H_{12}N_3PS$
= $C_{75}H_{111}N_6O_{33}PS$

30 C = 53,37% ; H = 6,62% ; N = 4,97% ; P = 1,83% ; S = 1,89%

Trouvé : C = 53,7% ; H = 5,70% ; N = 4,00% ; P = 2,35% ; S = 2,7%

C = 53,31% ; H = 6,60% ; N = 4,81% ; P = 1,57%

C = 57,39% ; H = 4,88% ; N = 3,38% ; P = 3,49%.

EXEMPLE 51

35 250 mg de pilocarpine $C_{11}H_{16}N_2O_2$

45 mg de Thiotepa $C_6H_{12}N_3PS$

10 ml de chloroforme.

Analyse élémentaire :

Calculé pour 3 moles de $C_{11}H_{16}N_2O_2 + 1$ mole de $C_6H_{12}N_3PS = C_{39}H_{60}N_9O_6PS$:

40 C = 57,55% ; H = 7,43% ; N = 15,48% ; P = 3,80% ; S = 3,93%

Trouvé : C = 57,48% ; H = 7,39% ; N = 15,12% ; P = 3,74% ; S = 3,5%.

C = 55,86% ; H = 7,50% ; N = 13,35% ; P = 1,54%.

EXEMPLE 52

180 mg de bromhydrate de scopolamine $C_{17}H_{22}BrNO_4$

5 45 mg de Thiotepea $C_6H_{12}N_3PS$

12 ml de chloroforme.

Analyse élémentaire :

Trouvé = C = 37,26% ; H = 5,05% ; N = 5,81% ; P = 3,15%.

EXEMPLE 53

10 9 mg (0,036 millimole) d'ellipticine

15 mg (0,079 millimole) de Thiotepea

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1 ;
on utilise le chloroforme comme solvant organique.

Analyse élémentaire :

15 Trouvé : C = 70,21% ; H = 5,67% ; N = 13,64%.

EXEMPLE 54

7 mg (0,021 millimole) de stylopine

15 mg (0,079 millimole) de Thiotepea.

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1 en
20 utilisant le chloroforme comme solvant organique. On obtient un produit blanc
jaunâtre.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 56,17% ; H = 5,52% ; N = 10,98%

EXEMPLE 55

25 7 mg (0,006 millimole) de chélidimérine

15 mg (0,079 millimole) de Thiotepea.

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 1 en
utilisant le chloroforme comme solvant organique.

Analyse élémentaire :

30 Trouvé : C = 66,18% ; H = 4,54% ; N = 6,83%.

EXEMPLE 56

On fait bouillir 200 mg (1,029 millimole) de caféine et
45 mg (0,237 millimole) de thiophosphorotriéthylèneimide pendant 4 heures dans
7 ml de chloroforme. On décolore au charbon actif le mélange obtenu et on
35 évapore le solvant. On lave à l'éther le résidu et on obtient 190 mg de thio-
phosphorotris(N-caféinéthylamide) sous forme d'un produit blanc. F.110-112°C ;
215-216°C ; rapport caféine/thiophosphorotriéthylèneimide = 3 : 1.

Analyse élémentaire :

Calculé pour $C_{30}H_{42}N_{15}PSO_6$: C = 46,68% ; H = 5,48% ; N = 27,22% ; P = 4,01% ;
S = 4,15%

Trouvé : C = 47,37% ; H = 5,44% ; N = 27,25% ; P = 4,02% ;
S = 4,15%.

5

EXEMPLE 57

On fait bouillir 100 mg (0,164 millimole) de réserpine et 90 mg (0,475 millimole) de thiophosphorotriéthylèneimide pendant 2 heures dans 5 ml de chloroforme. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif 10 et on évapore le solvant. On lave à l'éther le résidu et on le recristallise dans le benzène. F. 110-120°C.

Rapport réserpine/thiophosphorotriéthylèneimide 2 : 1 ; F. 110-120°C.

$C_{72}H_{92}N_{71}PSO_{18}$

Analyse élémentaire :

15 Calculé : C = 61,48% ; H = 6,59% ; N = 6,97% ; P = 2,2% ; S = 2,27%.

Trouvé : C = 59,89% ; H = 6,62% ; N = 6,82% ; P = 2,21% ; S = 2,26%.

EXEMPLE 58

On fait bouillir 14 mg (0,041 millimole) de coptisine (F. 300°C) et 45 mg (0,237 millimole) de thiophosphorotriéthylèneimide pendant 2 heures 20 dans 5 ml de benzène. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on évapore le solvant.

On lave le résidu à l'éther et on obtient 12 mg de thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-coptisinéthylamide, sous forme d'un produit brun, F. 44-45°C.

25 Rapport coptisine/thiophosphorotriéthylèneimide 1 : 1.

$C_{25}H_{27}N_{24}PSO_5$

Analyse élémentaire :

Calculé : C = 57,02% ; H = 5,16% ; N = 10,64% ; P = 5,88% ; S = 6,08%.

Trouvé : C = 55,94% ; H = 5,12% ; N = 11,10% ; P = 5,89% ; S = 6,10%.

30 EXEMPLE 59

On laisse reposer pendant 2 mois un mélange de 200 mg de chlorhydrate de chélidonine et 1 ml de $POCl_3$ et on recristallise le produit final dans l'éthanol. F. 115-120°C.

Analyse élémentaire :

35 Trouvé : C = 29,75% ; H = 4,41% ; N = 1,69%.

EXEMPLE 60

On laisse reposer pendant 2 mois un mélange de 100 mg de chlorhydrate de chélidonine et 1 ml de $PSCl_3$. F. 60-62°C.

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 18,12% ; H = 4,24% ; N = 1,01%.

On fait réagir des composés d'alcaloïdes qui peuvent éventuellement avoir eux-mêmes une activité carcinostatique, avec d'autres agents 5 carcinostatiques ou d'autres substances organiques azotées et on transforme le produit obtenu en un sel utilisable en pharmacie.

On citera à titre d'exemples d'alcaloïdes : les alcaloïdes de la série de la bisbenzylisoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'aporphine-benzylisoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'iboga, 10 les alcaloïdes de la série de l'indole-indoline, les alcaloïdes de la série de la trobolone, les alcaloïdes de la série de l'isoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'indole-isoquinoléine, les alcaloïdes de la série de l'indole, les alcaloïdes de la série de la quinoléine-indolizidine, les alcaloïdes de la série de la pyrroline, les alcaloïdes de la série de la pyrrolizidine, les 15 alcaloïdes de la série de l'acridine, les alcaloïdes de la série de la phénantroindolizidine, les alcaloïdes de la série de l'imidazole, les alcaloïdes de la série de la quinolizidine, les alcaloïdes de la série de la quinazone, les alcaloïdes de la série de la benzazépine, les alcaloïdes de la série des stéroïdes, les diaminoamides aliphatiques et d'autres alcaloïdes.

20 EXEMPLE 61

On dissout 20 mg de sulfate de vincaléucoblastine (sulfate de vinblastine) et 45 mg de thiophosphoramide (Thiotepa) dans 7 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux; on filtre le mélange encore chaud et on laisse 25 reposer jusqu'à ce que le chloroforme soit totalement évaporé. On lave soigneusement le résidu séché par l'éther puis par le benzène et ensuite à nouveau par l'éther. On dissout le résidu dans 1 ml de chloroforme et on précipite des cristaux en ajoutant goutte à goutte de l'éther. On sépare les cristaux par filtration et on les lave soigneusement au benzène et à l'éther. 30 On obtient 12 mg d'un produit final cristallin blanc.

Rendement : 18,48% en poids. F. 245-250°C. Coloration et décomposition à 320-330°C;

Analyse élémentaire :

Trouvé : C = 55,11% ; H = 6,51% ; N = 8,76% ; P = 2,74%.

35 Calculé pour $C_{52}H_{74}N_4O_4P_2S_2$:

C = 55,8% ; H = 6,66% ; N = 8,76% ; P = 2,76%.

On fait réagir 1 mole de vincalécoblastine avec n mole de thiophosphoramide ($n = 1,2,3,4$). On recristallise dans le benzène, F. 155-156°C, Analyse C = 58,36 ; H = 6,62 ; N = 7,37%.

EXEMPLE 62

- 5 On dissout 70 mg de curine et 45 mg de thiophosphoramide dans 12 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 heures dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux.

On décolore ensuite le mélange par le charbon actif, on filtre à chaud et on élimine le solvant. On lave soigneusement le résidu séché par 10 l'éther pour éliminer le Thiotepa n'ayant pas réagi. Après décantation de l'éther, on dissout le résidu dans le benzène et on le recristallise.

On obtient 22 mg de thiophosphorotris-(N-curine)-éthylamide sous forme d'une substance cristallisée blanc jaunâtre.
Rendement : 19,13% en poids.

15 F. 165-172°C.

Analyse élémentaire :

Soluble dans le benzène :

Trouvé : C = 68,96% ; H = 6,34% ; N = 6,27% ; P = 1,79% ; S = 1,63%

Calculé pour $C_{114}H_{126}N_{18}O_{18}PS$:

- 20 C = 69,36% ; H = 6,38% ; N = 6,38% ; P = 1,57% ; S = 1,62%.

Soluble dans le chloroforme ; F. 220-231°C ; 265-270°C

Trouvé : C = 64,28% ; H = 6,16% ; N = 6,77% ; P = 2,39% ; S = 2,41% ; S = 2,42% ;

Cl = 1,30%.

Soluble dans l'éther ; F. 255-262°C

- 25 Trouvé : C = 56,22% ; H = 6,31% ; N = 10,63%.

Soluble dans le méthanol et l'alcool ; F. 256-260°C

Trouvé : C = 56,59% ; H = 5,77% ; N = 7,48% ; P = 3,39%.

Insoluble ; F. 260-275°C

Trouvé : C = 57,27% ; H = 5,83% ; N = 7,74%.

- 30 Soluble dans l'alcool :

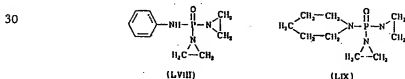
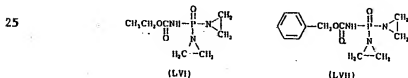
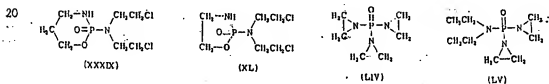
Trouvé : C = 54,07% ; H = 5,54% ; N = 6,91% ; P = 3,47% ; S = 3,36% ; S = 3,35% ;

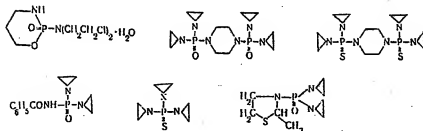
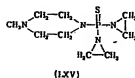
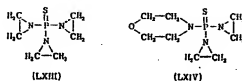
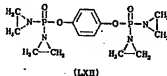
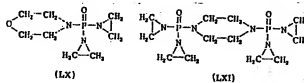
Cl = 1,73%.

- Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme 35 de l'art peut y apporter diverses modifications et divers changements sans toutefois l'écarter du cadre et de l'esprit de l'invention.

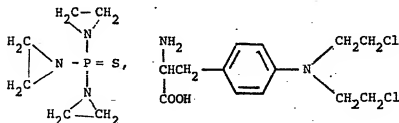
REVENDECATIONS

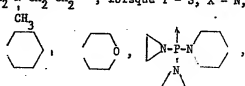


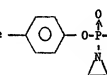
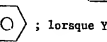
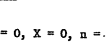

1. Procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcaloïde, qui peut éventuellement avoir une activité carcinostatique, avec un autre agent carcinostatique, de préférence du groupe des agents alkylants, des antimétabolites et des antibiotiques ainsi que d'autres substances organiques azotées, et on transforme éventuellement le produit obtenu en un sel utilisable en pharmacie, exception faite des bases choisies parmi le thiophosphorotri(N-sanguinarinol)éthylamide, le thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-herbérinol-éthylamide ainsi que des dérivés N,N',N''-triéthylthiophosphoramides des alcaloïdes du grand chélidono à système condensé d'isoquinoléine.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'alcaloïde utilisé est choisi parmi la coptisine, la stylopine, la berbérine, la protopine, l'allo-kryptopine, la spartéine, la corysamine, la chélidimérine, l'oxysanguinarine, la sanguinarine, la dihydroxysanguinarine, la chélidonine, l'homo-chélidonine, la méthoxychélidonine, la chélérythrine, la chéilutine, la vinblastine, la colchicine, la colchicine, et la désacétyl-N-méthyl-colchicine.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise comme autre agent carcinostatique l'un des composés suivants :

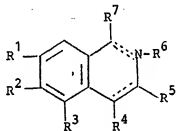




tris(β-chloroethyl)amine, cyclophosphamides, triamcicon, chlorambucil, busulfan,

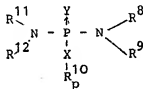


- dans laquelle R^1 , R^2 et R^3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy, ou bien R^1 et R^2 ou R^2 et R^3 pris ensemble peuvent également représenter un groupe méthylènedioxy ; R^4 et R^5 pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont liés forment un groupe benzo ou naphto éventuellement, totalement ou partiellement hydrogéné qui peut à son tour être substitué par des groupes hydroxy, méthoxy ou méthylènedioxy, R^7 est un atome d'hydrogène ou d'oxygène ou bien un système cyclique identique lié par une chaîne $CH_2-CO-CH_2$, R^6 est un groupe méthyle et les liaisons 1, 2 et/ou 7, 8 peuvent être des liaisons doubles ; ou bien R^6 et R^7 pris ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés forment un système cyclique benzo ou naphto, éventuellement partiellement hydrogéné, qui peut à son tour être substitué par des restes méthoxy, oxo, méthyle ou méthylènedioxy, la liaison C-N en position 1, 2 pouvant être absente et R^4 et R^5 représentent l'hydrogène ; $R^8 + R^9$ et $R^{11} + R^{12}$ représentent un
- 15 reste $-CH_2-CH_2-$ et, lorsque $Y = S$, $X = N$ et $p = 2$, R^3 est un groupe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-N-CH_2-CH_2-$; lorsque $Y = S$, $X = N$, $n = 2$, R^3 représente un groupe $-CH_2-CH_2-$,  , ou $(-C_2H_5)_2$,  , ou $(-C_2H_5)_2$,  , ou $<N-$; lorsque $Y = S$, $X = O$,
- 20 $n = 1$, R^3 est un groupe  ; lorsque $Y = O$, $X = N$, $n = 1$, R^3 est un groupe  ; lorsque $Y = O$, $X = N$, $n = 2$, R^3 est un groupe  ; et lorsque $Y = O$, $X = O$, $n = 1$, R^8 et R^9 représentent chacun un
- 25  ; et lorsque $Y = O$, $X = O$, $n = 1$, R^8 et R^9 représentent chacun un
- reste $-CH_2-CH_2-Cl$, R^{11} est un atome d'hydrogène et $R^{10} + R^{12}$ représentent un groupe $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$; lorsque $Y = S$, $X = N$, $p = 1$, $R^3 = -CH_2-CH_2-$, à l'exception des bases du thiophosphorotris(N-sanguinarinol)éthylamide, du thiophosphorobis(éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide ainsi que des dérivés
- 30 N,N',N'' -triéthylèmethiophosphoramides, des alcaloïdes à système condensé isoquinoléine du grand chéllidoïne, ainsi que leurs sels d'acides utilisables en pharmacie, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir l'alcaloïde de formule générale



(II)

- 5 dans laquelle les substituants R^1 à R^7 sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels, avec un composé de formule générale



10

dans laquelle X, Y, p et les substituants R^8 à R^{12} sont tels que définis ci-dessus, et on transforme éventuellement le produit de réaction en un sel.

5. Nouveaux composés chimiques, caractérisés en ce qu'ils sont préparés par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 15 6. Nouveaux médicaments, utiles notamment comme agents carcinostatiques, caractérisés en ce qu'ils consistent en composés selon la revendication 5 et leurs sels utilisables en pharmacie.
7. Compositions thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif au moins un médicament selon la revendication 6.
- 20 8. Formes pharmaceutiques d'administration des compositions selon la revendication 7.

FIG. 1

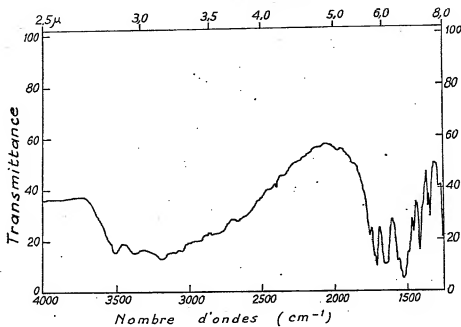


FIG. 2

